



缺血后适应脑保护机制的研究进展

蒲 举¹ 姚声涛²

1. 遵义医学院, 遵义, 563000, 中国

2. 遵义医学院附属医院脑血管病科, 遵义, 563000, 中国

【摘要】 如今延长溶栓时间窗、减轻再灌注损伤是缺血性脑血管病亟待解决的问题, 缺血后适应提供了一种可能的解决方法, 故成为研究的热点。缺血后适应通常指的是在组织缺血-再灌注之后进行的一系列短暂血管闭塞/血管再灌注, 诱导组织针对缺血-再灌注损伤产生内源性保护作用, 减少组织器官缺血-再灌注损伤。该文将综述缺血后适应脑保护的基本机制: 减少缺血-再灌注后脑血流的变化, 减少氧化应激产物的产生, 抗炎, 相关信号传导通路改变。

【关键词】 缺血后适应; 缺血-再灌注损伤; 脑保护

【中图分类号】 R543

【文献标识码】 A

文章编号: 2095-1396(2013)04-0029-006

Research Progress of the Neuroprotective Mechanism of Ischemic Postconditioning

PU Ju¹, YAO Sheng-tao²

1. Zunyi Medical College, Zunyi, 563000, China

2. Department of Cerebral Vascular Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, 563000, China

【ABSTRACT】 Extending the thrombolysis time window and reducing reperfusion injury are problems urgently needed to be solved in ischemic cerebrovascular disease. Ischemic postconditioning provides a possible solution, which has been becoming a hot research topic. Postconditioning, which refers to a series of brief occlusions and reperfusion of the blood vessels, is conducted after ischemia/reperfusion. Postconditioning can induce organ's endogenous protective effects against ischemia reperfusion (I-R) injury. This article will discuss the neuroprotective mechanism of ischemic postconditioning: reduction of brain blood flow changes after I-R, attenuation of ROS production and apoptosis, anti-inflammatory, and changes in pathways involved in neuronal death after stroke.

【KEY WORDS】 ischemic postconditioning; ischemia-reperfusion injury; neuroprotection

脑血管病具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点, 并呈发病年轻化趋势, 成为威胁人类健康的主要疾病之一。目前对于急性中风患者施行早期有效的溶栓治疗, 恢复缺血脑组织的血流和功能已成为临床公认有效的治疗手段。但研究发现, 脑缺血再灌注灌

注后, 其损伤程度反而大于灌注前, 此即为再灌注损伤, 因此减少再灌注损伤成为目前研究的热点。1986年Murry等人提出缺血预处理的概念^[1], 即缺血前给予反复多次非致死性血管闭塞, 对于此后的缺血组织具有保护作用。由于缺血组织通常具有不可预测性, 在

基金项目: 遵义市科技局与遵义医院科技合作项目 (No.2010017)

作者简介: 蒲举, 男, 硕士研究生; 研究方向: 脑血管疾病, E-mail: 610797973@qq.com

1997年,Z Q Zhao等人首先发表了他们关于心肌缺血模型的后适应研究^[2],由此由缺血预适应发展出缺血后适应这个概念^[3-4]。经过20多年的研究,研究者们进一步提出药物后适应、低温后适应、缺糖缺氧后适应等概念,这些缺血后适应都是作用在同一组织或器官中,称为经典缺血后适应。而远隔缺血后适应(remote ischemic postconditioning, RIP)是为了治疗长时间缺血造成重要器官的损伤,在长时间缺血损伤后,给予其他某一器官短暂的亚致死性缺血,如肢体能够在原来重要缺血脏器如心、脑产生缺血保护作用。

1 经典缺血后适应脑保护机制

1.1 脑血流的改变在后适应中作用

缺血后适应打乱了早期再灌注后的脑血流机械流体力学,从而减少氧化自由基的产生,减少内皮细胞损伤及血脑屏障的破坏。在Gao X等人的研究中,首次证实了后适应减轻再灌注引起的充血反应,减少梗死面积。用激光多普勒探头探测大鼠永久性大脑中动脉闭塞模型加单侧颈总动脉闭塞15或30 min的脑血流改变^[5-6],发现再灌注后有一个明显的充血反应,再灌注30 min后脑血流恢复到缺血前水平,而干预实验表明后适应能够直接打乱脑血流,使再灌注后的充血反应减少^[6],缩短过度灌注时间。Wang等人在全脑缺血模型中亦证实了这一机制^[7]。

1.2 减少氧化应激产物的产生

氧化应激产物的产生是缺血-再灌注损伤的重要因素,再灌注早期活性氧(reactive oxygen species, ROS)大爆发,体内清除ROS的酶大量消耗,ROS产生/清除严重失调,使得缺血-再灌注组织细胞氧化应激增强,最终引起细胞凋亡。Zhao等人检验了后适应是否减少氧化应激及细胞凋亡,在永久性大脑中动脉闭塞加颈总动脉闭塞30 min模型中,后适应明显减少超氧化物的数量^[5]。与Zhao研究结果一致,Xing等人报道在局灶缺血模型中缺血后适应能够减少脂质过氧化物酶的水平^[8]。另外,全脑缺血-再灌注2 d后给予后适应增加了抗氧化剂水平,包括超氧化物歧化酶和过氧化氢酶^[9-10]。此外,在局灶脑缺血2 d后,缺血后适应减少了标记细胞凋亡的脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling, TUNEL)染色^[8,11]。Wang等人进一步证明缺血后适应减少线粒体中细胞色素C释放入胞浆,线粒体中细胞色素C进入胞浆是诱导细胞凋亡的关键步骤^[12]。全脑缺血模型中,缺血后适应、远隔肢体后适应也抑制活性氧的激活以及促进超氧化物歧化酶的表达^[12-13]。所以,后适应可能通过阻断ROS的活性,减

少再灌注损伤引起的细胞凋亡。

1.3 抗炎作用

脑缺血-再灌注继发性损伤的关键原因之一是炎症反应引起的微血管功能障碍^[14]。脑缺血区域的胶质细胞、单核巨噬细胞、白细胞及神经细胞释放大量的促炎因子,引发脑组织炎症反应,堵塞血管,增加了血管的通透性,破坏血脑屏障,引起水肿。实验表明缺血后适应抑制缺血皮质区髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的活性,抑制白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α 的mRNA的表达^[15],抑制细胞间黏附分子-1的表达^[8],后适应抑制参与固有免疫反应调节的Toll样受体(toll-like receptor, TLR)的表达^[16-18],抑制大鼠脑缺血-再灌注损伤皮质内环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达^[19],此外,异氟醚诱导的后适应通过介导抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的活化、抑制促炎细胞因子IL-1 β 的产生,NF- κ B能够调控参与炎症和免疫反应的诸多炎症介质基因的表达,减少炎症启动因子以及各种炎症分子生成^[20]。因此,缺血后适应通过减少炎性细胞因子从而减轻炎症反应对再灌注之后脑组织的损伤。

1.4 脑缺血后适应的信号转导机制

脑卒中后神经细胞的死亡牵涉多种信号通路,包括:丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、ATP敏感性钾离子通道(ATP-sensitive potassium channel, K-ATP)。这些信号通路包含了促细胞凋亡和抗细胞凋亡的信号通路,它们的平衡决定了脑卒中后缺血神经元的命运。

1.4.1 PKC信号通路 PKC家族中存在至少11种同工酶,其中包括: δ PKC和 ϵ PKC^[21]。 δ PKC激活通常导致神经细胞死亡^[22], ϵ PKC激活通常促进神经元的存活^[23-24]。研究结果显示缺血后适应可能是通过抑制 δ PKC的破坏作用和促进 ϵ PKC激活来减少再灌注引起的损伤^[25]。有研究表明远隔肢体缺血后适应也抑制 δ PKC的激活^[9]。

1.4.2 MAPK信号通路 缺血-再灌注损伤和神经元的存活受MAPK信号通路的调节,此通路包括细胞外信号调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2),P38MAPK,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun-N-terminal kinase, JNK)等信号分子^[26]。JNK, P38MAPK是我们所知的卒中后有明确的破坏作用的信号传导分子,他们的抑制剂阻断细胞凋亡^[26],有关研究表明,后适应减少了JNK信号传导分子,减少脑缺血后再灌注损伤^[27]。ERK1/2的激活与许多神经保护作

用有关,但也与加重细胞损害有关^[26]。脑卒中后导致 ERK1/2 磷酸化增加,ERK1/2 磷酸化增加促进大脑缺血状态下生长因子、雌性激素的产生,对脑缺血具有保护作用^[28-29],但 ERK1/2 磷酸化增加也可以促进炎症反应以及氧化应激反应^[26]。由于 ERK1/2 的增加是一把双刃刀,所以,对 ERK1/2 激活后对后适应的保护作用有待进一步的研究。

1.4.3 Akt 信号通路 Akt 信号传递途径在脑卒中后神经细胞凋亡中扮演的重要作用^[30-31]。Akt 功能失调将诱导细胞凋亡,同时通过磷酸化其底物而激活 Akt,可以减少细胞凋亡,其信号传导分子包括:糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β), 叉头转录因子 (forkhead-type transcription factors, FKHR) 和促凋亡蛋白 (Bcl-x1/Bcl-2-associated death promoter, BAD)。Akt 激活是通过磷酸化激活的,通过上游信号分子调节,如第 10 染色体缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN) 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)。当 PTEN 和 PDK1 磷酸化增加导致 Akt 激活增加,引起 GSK3 β 磷酸化防止细胞凋亡。GSK3 β 的去磷酸化导致 GSK3 β 的激活及连环蛋白的磷酸化,进而导致连环蛋白的降解和细胞凋亡。很多结果发现缺血后适应增加 Akt 的磷酸化(通过蛋白质印迹法测定)^[25,32-37]和 Akt 的激活(通过体外激酶实验)^[25]。通过注射磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 抑制剂而制作的 Akt 抑制剂 LY294002 部分阻断了缺血后适应的保护作用^[25,34]。总之,Akt 信号通路在后适应中起着重要的作用。

1.4.4 K-ATP 通道 K-ATP 通道在脑卒中后大脑损伤中起着重要的作用。脑缺血后,由于 ATP 的消耗导致 K-ATP 通路的开放,这对于诱导脑缺血后适应的保护作用至关重要。根据 K-ATP 通路在细胞位置的不同分为两类:细胞膜 K-ATP 通路和线粒体 K-ATP 通路。目前对线粒体 K-ATP 通路研究的较为广泛,其开放时产生向外的电流能够稳定线粒体细胞膜,阻止细胞死亡。Lee 等人报道:一般通路阻滞剂格列本脲和线粒体通路阻滞剂 5-羟基癸酸都可以阻止异氟烷后适应的保护作用^[38]。七氟烷诱导的后适应也有类似研究,七氟烷诱导的后适应具有减少缺血-再灌注损伤作用,与线粒体 K-ATP 通路开放有关^[39],证明 K-ATP 通路与后适应的保护机制有关。

2 RIP 保护作用机制

相对于经典的缺血后适应而言,RIP 的特点是不对

原有缺血器官进行再次缺血处理,而是进行非致死性短暂缺血处理,对原有缺血器官产生保护作用。许多研究已经证实肢体 RIP 对脑缺血-再灌注损伤有保护作用^[40-42]。其作用机制与传入神经通路有关,当远隔缺血器官缺血后,通过感觉感受器将机体缺血信号传入中枢神经,中枢神经通过传出神经将一系列保护指令下达到缺血器官,如脑、心脏,从而构成一个完整的神经传导通路,保护原有缺血器官^[43-44]。然后,RIP 能改变脑血流,有关研究显示,健康人肢体 RIP 后增加椎动脉的血流^[45]。其次,有关研究显示诱导自噬-溶酶体途径可能与 RIP 保护再灌注损伤有关^[46]。另外,研究表明 RIP 可以像经典后适应一样,促进 Akt 磷酸化,抑制 Bax 蛋白水平,促进 K-ATP 通道开放,抑制 δ PKC 激活和减少 ROS 产物,减少炎症细胞因子^[9,47-51]。

3 小结

随着对缺血预适应保护机制的研究逐渐转向对缺血后适应的研究,后适应保护脑缺血-再灌注机制已经基本确切,包括:阻断 ROS、脂质过氧化物过多产生,抗炎,抑制细胞凋亡、Akt 和 K-ATP 信号通路的激活,调控 MAPK 信号通路的改变,抑制 δ PKC 的破坏作用和促进 ϵ PKC 激活。但是 RIP 的保护机制现仍不明确,缺血后适应诱导的时间窗需要更深入研究,缺血后适应脑保护的近期及远期效果有待进一步明确。

经过研究者们近 30 年的努力,减少缺血-再灌注损伤的研究从缺血预适应到缺血后适应,再从后适应衍生出药物后适应、低温后适应、低氧后适应、RIP 等概念。我们认为,由于脑组织缺血大多不可预测性及诱导后适应方式的可能性,药物后适应、低温及 RIP 的研究有较大临床应用价值,特别是药物后适应,是根据缺血后适应机制通过模拟脑缺血后适应方法对脑缺血-再灌注产生保护作用,在脑缺血后再灌注前可同时应用,可操作性大,适于在脑血管介入治疗中应用。有关研究已经成为医药研究领域的一个重要课题,在新药开发或老药新用方面都极具价值。

参 考 文 献

- [1] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74 (5): 1114-1136.
- [2] Zhao Zhi-qing, Joel S Corvera, Michael E Halkos, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285 (2): 579-588.

- [3] Andrew Tsang, Derek J Hausenloy, Derek M Yellon. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289 (1): 2-7.
- [4] Zhao Heng. The protective effect of ischemic postconditioning against ischemic injury: from the heart to the brain [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2 (4): 313-318.
- [5] Zhao Heng, Robert M Sapolsky, Gary K Steinberg. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26 (9): 114-121.
- [6] Gao Xu-wen, Ren Chuan-cheng, Zhao Heng. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86 (11): 205-251.
- [7] Wang Jing-ye, Shen Jia, Gao Qin, *et al.* Ischemic post-conditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats [J]. *Stroke*, 2008, 39 (3): 983-990.
- [8] Xing B, Chen H, Zhang M, *et al.* Ischemic post-conditioning protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *J Neurochem*, 2008, 105 (5): 1737-1745.
- [9] Viera Danielisova, Miroslava Nemethova, Miroslav Gottlieb, *et al.* The changes in endogenous antioxidant enzyme activity after postconditioning [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26 (7-8): 1181-1191.
- [10] 孟繁凯, 李再雨, 徐宁, 等. 缺血后处理对短暂性脑缺血后蛋白质氧化损伤的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (15): 3221-3223.
- [11] 彭蓓, 郭曲练, 贺智晶. 一氧化氮参与肢体缺血后处理对全脑缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28 (9): 901-904.
- [12] Wang Qiang, Zhang Xiao-feng, Ding Qian, *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.
- [13] Nemethova M, Danielisova V, Gottlieb M, *et al.* Ischemic postconditioning in the rat hippocampus: mapping of proteins involved in reversal of delayed neuronal death [J]. *Arch Ital Biol*, 2010, 14 (1): 23-32.
- [14] 张迪, 任长虹, 吉训明, 等. 脑缺血-再灌注损伤后的炎症反应过程及机制的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10 (7): 283-287.
- [15] 吕敬雷, 王鹏, 隋雪琴, 等. 缺血后处理对脑缺血再灌注大鼠 TN- α 和 IL-1 β 表达影响 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2012, 27 (8): 319-323.
- [16] Feng Rui, Li Shu-qing, Li Fan. Toll-like receptor 4 is involved in ischemic tolerance of postconditioning in hippocampus of tree shrews to thrombotic cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2011, 1384: 118-127.
- [17] 王伯玉, 陆斌, 罗毅男, 等. 缺血后处理抑制 TLR2 信号通路对大鼠缺血再灌注脑损伤的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (5): 1291-1292.
- [18] 冯蕊, 李树清. 缺血后适应对树鼯血栓性脑缺血 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 35 (2): 2025.
- [19] 邢变枝, 陈晖, 王磊, 等. 缺血后处理对大鼠脑缺血再灌注损伤后环氧合酶-2 的影响 [J]. *职业与健康*, 2013, 30 (18): 722-726.
- [20] Li Hong, Yin Jin-bo, Li Liao-liao, *et al.* Isoflurane postconditioning reduces ischemia-induced nuclear factor- κ B activation and interleukin 1 β production to provide neuroprotection in rats and mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 216-224.
- [21] Giacomo Casabona. Intracellular signal modulation: a pivotal role for protein kinase C [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21 (3): 407-425.
- [22] Takayoshi Shimohata, Zhao Heng, Jae Hoon Sung, *et al.* Suppression of delta PKC activation after focal cerebral ischemia contributes to the protective effect of hypothermia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 2 (8): 1463-1475.
- [23] Takayoshi Shimohata, Zhao Heng, Gary K Steinberg. Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model [J]. *Stroke*, 2007, 38 (2): 375-380.
- [24] 焦浩, 童旭辉, 董淑英, 等. 缝隙连接在缺血后处理保护大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用及可能机制 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19 (8): 841-845.
- [25] Gao Xu-wen, Zhang Han-feng, Tetsuya Takahashi, *et al.* The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways [J]. *J Neurochem*, 2008, 105 (3): 943-955.
- [26] Nik Sawe, Gary Steinberg, Zhao Heng. Dual roles of the MAPK/ERK1/2 cell signaling pathway after stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86 (8): 1659-1669.

- [27] Liu Jing, Xu Qin, Wang Hui, *et al.* Neuroprotection of ischemic postconditioning by downregulating the postsynaptic signaling mediated by kainate receptors [J]. *Stroke*, 2013, 44(7):2031-2035.
- [28] Zhan Li-xuan, Li Dan-fang, Liang Dong-hai, *et al.* Activation of Akt/FoxO and inactivation of MEK/ERK pathways contribute to induction of neuroprotection against transient global cerebral ischemia by delayed hypoxic postconditioning in adult rats [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 5(63):873-882.
- [29] 王志萍, 朱雯, 王元琳, 等. ERK1/2 激活参与乳化异氟醚后处理的脑保护作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(1): 68-70.
- [30] 邢变枝, 陈晖, 张苏明. 缺血后处理对脑缺血再灌注损伤后 ERK1/2 和 Akt 磷酸化及神经细胞凋亡的影响 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2012, 7(5):175-179.
- [31] 唐坤裕, 朱榆红. PI3K/Akt-eNOS-NO 信号通路与脑缺血后适应的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(1):67-70.
- [32] 胡跃强, 唐农, 吴林, 等. 缺血后处理联合水蛭注射液后处理对脑缺血损伤大鼠磷酸化糖原合成酶激酶 3 β 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(6):1957-1959.
- [33] Zhao Heng, Robert M Sapolsky, Gary K Steinberg. Phosphoinositide-3-kinase/akt survival signal pathways are implicated in neuronal survival after stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 34(3):249-270.
- [34] Giuseppe Pignataro, Robert Meller, Koichi Inoue, *et al.* *In vivo* and *in vitro* characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke: ischemic postconditioning [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(2):232-241.
- [35] Zhou Cai-feng, Tu Jing-yi, Zhang Quan-guang, *et al.* Delayed ischemic postconditioning protects hippocampal CA1 neurons by preserving mitochondrial integrity via Akt/GSK3 β signaling [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(6): 749-758.
- [36] Wang Jun-kuan, Yu Li-na, Zhang Feng-jiang, *et al.* Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K/Akt pathway [J]. *Bran Res*, 2010, 1357:142-151.
- [37] Shiv S Prasad, Marsha Russell, Margeryta Nowakowska. Neuroprotection induced *in vitro* by ischemic preconditioning and postconditioning: modulation of apoptosis and PI3K-Akt pathways [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3):428-442.
- [38] Jeong Jin Lee, Li Liao-liao, Hae-Hyuk Jung, *et al.* Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats [J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(6):1055-1062.
- [39] Yang Ze-cheng, Chen Yun-bo, Zhang Yan, *et al.* Sevoflurane postconditioning against cerebral ischemic neuronal injury is abolished in diet-induced obesity: role of brain mitochondrial KATP channels [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(3):843-850.
- [40] 王荣亮, 赵海苹, 罗玫, 等. 远隔缺血后适应对大鼠脑缺血再灌注损伤后 MIP-1 表达的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(8):24-29.
- [41] 张营, 赵海苹, 吉训明, 等. 远隔缺血后适应对脑缺血/再灌注损伤保护作用的研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(6):844-850.
- [42] 高明清, 任长虹, 吕翠, 等. 远隔缺血后适应减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(8):1824-1830.
- [43] Samit Malhotra, Isaac Naggar, Mark Stewart, *et al.* Neurogenic pathway mediated remote preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury [J]. *Brain Res*, 2011, 1386:184-190.
- [44] Josef Anrather, John M Hallenbeck. Biological networks in ischemic tolerance-rethinking the approach to clinical conditioning [J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(1):114-129.
- [45] 吴怀国, 侯庆兵, 王书培, 等. 远程肢体缺血后适应对脑血流的影响 [J]. *中华脑血管病杂志*, 2013, 7(6):305-308.
- [46] 苏静缘, 李晓明, 齐广伟, 等. 远隔缺血后处理对脑缺血再灌注损伤后自噬的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(9):772-776.
- [47] Zhou Yi-lin, Nancy Fathali, Tim Lekic, *et al.* Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor/Akt pathway [J]. *Stroke*, 2011, 42(2):439-444.
- [48] Sun Jing, Li Tong, Luan Qi, *et al.* Protective effect of delayed remote limb ischemic postcondition: role of mitochondrial KATP channels in a rat model of focal cerebral ischemic reperfusion injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(5):851-859.
- [49] Hu Sheng, Dong Hai-long, Zhang Hao-peng, *et al.* Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1459: 81-90.
- [50] Zhou Yi-lin, Nancy Fathali, Tim Lekic, *et al.* Remote

Limb Ischemic Postconditioning Protects Against Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Rat by the Opioid Receptor/Akt Pathway [J].Stroke,2011,42 (2):439-444.

[51] Liu Qiang,Zhou Sheng-nian,Wang Yao-dong. *et al.* A feasible strategy for focal cerebral ischemia-reperfusion injury:remote ischemic postconditioning [J].Neural Regen Res,2014,9(15):1460-1463.