DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.05.015

远隔缺血适应对脑血管病的影响及分子机制*

汪孟然[1,2] 综述 闫中瑞[2△] 司翠平[2] 审校

([1] 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院,济南 250022;[2] 济宁医学院附属济宁市第一人民医院,济宁 272011)

摘 要 脑血管病严重威胁着人类健康,但目前尚无有效、易行的防治方法。远隔缺血适应(remote ischemic conditioning,RIC)是通过给予某一器官短暂的缺血刺激引发内源性保护反应,从而减轻另一器官缺血性损伤,是防治脑血管病的一种新方法。RIC 在脑梗死、蛛网膜下腔出血、颅内动脉粥样硬化性狭窄以及血管性认知障碍患者的防治中起着积极作用,其机制主要是通过释放内源性保护物质,引起细胞内相关蛋白的改变,并介导细胞内新蛋白的合成及基因的调控完成的。本文对 RIC 在脑血管病防治中的应用及机制进行综述。

关键词 远隔缺血适应;脑血管病;机制

中图分类号:R743 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2017)10-376-06

Effects and molecular mechanism of remote ischemic conditioning in the cerebrovascular disease

WANG Mengran[1,2], *YAN Zhongrui*[2△], *SI Cuiping*[2]

([1] *School of Medicine and Life Science, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Jinan* 250022, *China*; [2] *Jining No.* 1 *People's Hospital & The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272011, *China*)

Abstract: Cerebrovascular disease is a serious threat to human health, but there is no effective and feasible prevention measurements. Remote ischemic conditioning (RIC) is the phenomenon whereby transient organ ischemia evokes an endogenous response such that a different organ is protected against injurious ischemia. It is a new paradigm in the treatment of cerebrovascular disease. Researches have shown that RIC plays a neuroprotective role in cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, intracranial atherosclerotic stenosis and vascular cognitive impairment. The neuroprotective mechanism of RIC may be related to the change of related proteins and mediating new protein synthesis, gene regulation in cells by releasing endogenous protective substances and humoral factors. The effects and neuroprotective mechanisms of RIC on cerebrovascular disease were summarized.

Keywords: Remote ischemic conditioning; Cerebrovascular disease; Mechanism

脑血管病有高发病率、高致死率、高致残率的特点,严重威胁着人类的健康,给社会和家庭带来沉重的负担,目前尚无有效的防治方法。因此,探索一种新的方法,降低脑血管病造成的损伤非常必要。远隔缺血适应(remote ischemic conditioning,RIC)是能够引起内源性保护作用的一种处理方法,动物实验和临床研究表明:RIC 有益于脑梗死、蛛网膜下腔出血、颅内动脉粥样硬化性狭窄及血管性认知障碍的防治。本文对近年来关于 RIC 在脑血管病防治中的应用及机制进行综述,旨在为 RIC 应用于临床工作,为防治脑血管病提供一种新方法。

1 RIC 的分类

根据预刺激和器官损伤发生的时间顺序,RIC 可分为远隔缺血预适应(remote ischaemic preconditioning,RIPreC),远隔缺血-再灌注前适应(remote ischaemic perconditioning,RIPerC)和远隔缺血后适应(remote ischaemic postconditioning,RIPostC)[1]。RIPreC 即为在致死性缺血或血管闭塞之前给予缺血预刺激;RIPerC 即为在缺血后再灌注之前,给予

* [基金项目]山东省自然科学基金项目(ZR2015HL039)

△ [通信作者]闫中瑞,Email:zhongruiy@163.com

缺血刺激;RIPostC 则为缺血刺激施加在缺血-再灌注之后。RIPreC 适用于临床上可预见的缺血事件,而 RIPerC 和 RIPostC 适用条件较为广泛。有研究表明,RIPreC、RIPerC 及 RIPostC 均能起到脑保护作用[1-3]。

2　RIC 的实施方式

实施方式主要包括以下几种[4]:1)夹闭股动脉法;2)结扎肠系膜上动脉缺血法;3)四肢缺血法,如生理性缺血训练(physiological ischemic training, PIT)[5],PIT 是由无创止血带或等长收缩引起骨骼肌的短暂性缺血、再灌注,诱导血管的新生、侧支循环的形成,从而保护受损区域的一种生理性缺血处理方法,PIT 易于操作、安全、无创、成本低,是 RIC 最常用的一种方式,目前广泛应用于脑血管病的研究。

3　RIC 对脑血管病的影响

3.1　脑梗死

大量研究发现,RIC 能够减小脑梗死体积,保护脑血管和神经功能,起到脑保护作用[2-3]。Li 等[6]通过短暂的大脑中动脉闭塞制作 MCAO 模型,对小鼠后肢行 3 个循环的 10min 缺血 10min 再灌注。结果显示,RIC 可明显提高神经功能,减小脑梗死体积,减轻脑水肿。Zhao 等[7]对 70 只大鼠进行研究,结果显示 RIPreC 1h、2h 和 24h 组神经功能缺损评分(NDSS)明显低于对照组,而预处理 30min、12h 和 48h 组与对照组无明显差异。RIPreC 1h、2h 和 24h 组的梗死体积百分比较对照组明显减小,而在 RIPreC 30min、12h 和 48h 组较对照组无明显差异。研究表明,RIPreC 对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤的保护窗为预处理后 1 ~ 2h 并且在 24h 后再次出现。Hougaard 等[8]研究 RIC 在急性脑梗死院前急救中的应用,校正脑弥散受损程度、基础脑灌注后,应用单个体素单变量分析方法,结果显示 RIC 可降低脑组织梗死风险。

3.2　颅内出血

目前,RIC 对脑出血的影响研究较少。Geng 等[9]制作了小鼠脑出血模型,随机分为对照组和 RIPostC 处理组,结果显示 RIPostC 没有加剧病情的进展,也没有出现积极的保护作用。Vaibhav 等[10]对脑出血患者进行研究,发现 RIC 能明显减少血肿体积,减轻脑出血周围缺血症状,降低脑出血引起的细胞死亡和脑白质变性。此外,重复 RIC 治疗能促进巨噬细胞向 M2 极化(抗炎),增加 CD36 的表达。在缺乏 CD36 的人群中,血肿的吸收能力受损,提示长期 RIC 治疗可能通过促进巨噬细胞向 M2 极化,增加 CD36 的表达,促进血肿的吸收。RIC 对脑出血的作用仍需要进一步研究。

蛛网膜下腔出血后的迟发性脑血管痉挛是致残的主要原因[11]。在这种情况下 RIC 使用的基本原理是促进大脑和神经缺损功能的恢复。Laiwalla 等[12]将研究人群分为 RIC 处理组和对照组,两组患者在年龄、性别、动脉瘤位置、卷曲程度、Fisher 分级、Hunt 和 Hess 分级以及血管痉挛程度上无明显差异。RIC 处理组结果显示 RIC 与良好的预后是独立相关的,能降低脑卒中的发病率和死亡率,对蛛网膜下腔出血患者的功能恢复有积极的作用。Mayor 等[13]研究结果显示,在实行 4 组 RIC 后,蛛网膜下腔出血患者凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)与缺血处理前相比明显延长,部分凝血活酶时间(PTT)无明显延长。此外,缺血处理周期和 PT、INR 的延长时间呈直接相关性,PT、INR 时间虽延长,但并没有超出正常范围,也未出现出血并发症。

3.3　颅内动脉粥样硬化性狭窄

RIC 是一个可选择的、安全的降低颅内动脉粥样硬化性狭窄患者脑梗死风险的方法。Meng 等[14]选取 68 例年龄小于 80 岁颅内动脉狭窄在 50% ~99% 之间,且之前 30d 经历过脑梗死或短暂性脑缺血发作的患者,结果显示缺血处理组 90d 和 300d 后脑卒中复发率明显减低,用改良 Rankin 量表测量表明 RIC 提高了中风患者的康复率。目前,肢体缺血处理防止症状性颅内动脉狭窄患者发生脑缺血事件的研究仍处于临床实验阶段。Zhao 等[15]研究表明颈动脉狭窄支架置入术后 48h 内,RIC 组新增脑缺血性损伤的发生率低于对照组;缺血性损伤的体积低于对照组,提示 RIC 可以阻止严重颈动脉狭窄患者颈动脉支架置入术后的缺血性损伤。Hou 等[16]招募来自全国超过 60 家医院有症状性颅内动脉狭窄患者,观察处理组缺血性卒中事件、复合致命性和非致命性卒中、致死性和非致死性心肌梗死及短暂性脑缺血发作,并在近 3 年的研究期间,使用改良 Rankin 量表、国立卫生研究院卒中量表和 Barthel 指数定期评估患者状况,未来的研究结果将能够进一步反映 RIC 对症状性颅

内动脉粥样硬化性狭窄患者的疗效。

3.4 血管性认知障碍

血管性认知功能障碍严重影响患者的生活质量,它的发展是个长期的过程,在临床症状出现前数十年可能就已经对大脑造成损害,而且这种损害多不可逆转[17]。夹闭小鼠双侧颈动脉模型是模拟血管性认知障碍最有效的动物模型[1]。Xu 等[18]将 36 只大鼠随机分为对照组(C 组)、双侧颈动脉闭塞组(B 组)、远隔缺血预处理组(P 组),结果显示在第 7 天、8 天 P 组神经认知功能较 B 组改善;研究提示 RIC 能够增加 Bcl-2 表达,减轻神经细胞凋亡,改善神经认知。Wang 等[19]发现 RIC 通过诱导自噬,增加自噬相关蛋白的表达,改善脑血管损伤中的认知功能。以上研究表明 RIC 对血管性认知障碍的恢复有积极作用。

4 RIC 诱导脑保护作用的机制

研究显示[20]远隔缺血后适应机制由启动信号、介导信号、效应信号组成,启动信号主要为缺血部位释放的各种介质,介导信号是细胞内的激酶系统,效应信号为线粒体通道。目前的研究表明,各个组织器官对远隔组织器官的保护效应机制基本相同,主要包括两个阶段,第 1 阶段主要发生在缺血预处理 3h 内,是通过缺血部位释放内源性保护物质,引起细胞内相关蛋白的改变实现。第 2 阶段可持续 48 ~ 96h,甚至几周,主要是通过内源性保护物质释放后,介导细胞内新蛋白合成及基因调控来完成[21]。以下从分子机制综述脑保护机制。

4.1 NO 及其衍生物

再灌注早期产生的多余 NO 虽然可以通过脂质过氧化、DNA 损伤和细胞凋亡造成 I-R 损伤,但也能够抑制血小板血栓形成,减轻炎症反应以及抗细胞凋亡产生保护作用,NO 还可以通过环鸟苷酸调节血管舒张并且抑制线粒体通透性转换,通过活性氧和活性氮介导 NF-κB 和 κ 丝裂原活化蛋白激酶途径或激活半胱天冬酶或 N-甲基-D-天冬氨酸受体的活性发挥保护作用[22]。Peng 等[23]使用非选择性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂,阻断了 RIC 的保护作用,这表明 RIC 和 NO、NOS 的神经保护作用相关。此外,抑制 PI3K/Akt 通路阻止了 I-R 后海马 CA1 区内皮型一氧化氮合酶(eNOS)增加,PI3K/Akt 通路介导脑保护机制可能为 Akt 磷酸化神经细胞和内皮细胞的 eNOS 丝氨酸 1177 位点,eNOS 被激活,从而促进 NO 的生成,促进血管舒张,增加脑血流量。

4.2 内质网应激相关因子

缺血、缺氧可导致内质网的内环境稳态失衡,引起内质网功能障碍,形成内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 有助于恢复细胞内环境稳态和维持细胞存活,但长时间严重的 ERS 会破坏细胞内 Ca^{2+} 稳态,导致细胞凋亡。李晓鸥等[24]研究结果显示 RIC 组能够增加与蛋白质合成相关的 CRT、GRP78 的表达,抑制与促凋亡相关的 caspase-12 表达,促进内质网功能恢复,减弱内质网过度应激,减轻神经细胞凋亡。Liu 等[25]也做了类似的研究,CHOP 是内质网应激中的多功能转录因子,调节与凋亡相关基因的表达,通过干扰 RNA 抑制转录因子 CHOP 的表达可以降低脑缺血损伤,并且 RIPostC 具有与 CHOP siRNA 治疗相似的脑保护作用,从而验证了 RIPostC 在内质网应激反应中的神经保护作用。以上结果表明内质网应激相关因子在 RIC 脑保护中起了重要作用,但具体的调节机制仍需要进一步研究。

4.3 自噬

自噬可以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。研究表明 RIC 神经保护作用可能与自噬途径有关。Wang 等[26]研究发现大鼠脑 I-R 后或者 RIPerC + RIPostC 后 6h,自噬标志物 LC3、Beclin1 增加,P62 减少,24h 时 RIPerC + RIPostC 能够抑制自噬。自噬的激活主要发生在神经元,参与皮质神经元的凋亡。此外,RIPerC + RIPostC 可以阻止 HMGB1 从细胞核迁移至细胞质,减少细胞外 HMGB1 水平,从而降低血浆 HMGB1 的水平。研究结果表明,RIPerC + RIPostC 抑制自噬过程,主要是通过阻止 HMGB1 的迁移,降低血浆 HMGB1 水平,从而增强脑 I-R 损伤的神经保护作用。然而,Qi 等[27]研究发现 BCL-2 磷酸化能够在 RIC 中引发自噬开关,清除受损的线粒体,减少线粒体损伤。自噬在 RIC 中的作用机制尚存在争议,有待进一步探讨。

4.4 免疫调节细胞

RIC 能够明显改变免疫细胞群和循环细胞因子的水平,免疫调节可能是缺血性脑损伤后介导远隔肢体缺血预处理的一个重要机制。淋巴细胞是参与脑卒中后神经炎症和脑损伤的主要免疫细胞群。Liu 等[28]研究结果表明,RIC 能够减少 $CD8^+$

T 细胞对缺血性脑组织的细胞毒性作用,提升外周血中 B 细胞的比例,从而改善脑梗死后 B 细胞群减少的现象。RIC 还能诱导卒中后 IL-6 和 TNF-α 的表达。此外,RIC 明显升高卒中前 $CD43^+$/$CD172a^+$非炎症性单核细胞百分比,这将能够减轻卒中造成的损伤。RIC 能够引起免疫反应变化的原因可能是肢体的缺血刺激引起受损细胞释放细胞因子、释放因子、酶及信号蛋白,这些物质作为一种介质,能够交换生物信号并激活循环中的免疫细胞。

4.5　MAPK 通路

MAPK 通路包括细胞外信号调节激酶(ERKl/2)、p38、c-Jun N 端激酶(JNK)通路,这些通路与缺血损伤密切相关。Li 等[29]对 p38 MAPK 通路在肢体缺血后处理种的作用进行研究,结果发现肢体缺血后处理组和 p38 MAPK 抑制剂组 p38 和 ATF2 的表达降低,减轻了脑 I-R 损伤和神经细胞的凋亡,提示脑保护作用可能和 p38 MAPK-ATF2 通路的抑制有关。

4.6　线粒体

RIC 引发的大多数通路和线粒体相关,血源性因素刺激细胞表面的 G 蛋白偶联受体,激活细胞内激酶信号通路,引起 K^+-ATP 通道开放,诱导脑对缺血、缺氧耐受,随着 I-R 的发生,K^+-ATP 通道关闭,大量的 Ga^{2+}在线粒体内积累,活性氧化自由基大量生成,最终使线粒体渗透性转换孔开放,这会导致大量的小分子快速涌入,通过线粒体氧化磷酸化解偶联,促进线粒体肿胀,最终导致细胞死亡[4]。Sun 等[30]使用 K^+-ATP 通道开放剂二氮嗪,可以保护大鼠免于脑 I-R 损伤,使用 K^+-ATP 通道阻断剂 5 羟基癸酸,RIC 的保护作用消失,表明该通道的开放对 RIC 引起的神经细胞保护有重要作用。Bcl-2 同源 3 相互作用域死亡激动剂(BID)促进 Bcl-2 相关 X 蛋白插入/寡聚化到线粒体外膜,导致从线粒体释放促凋亡蛋白。Gao 等[31]研究发现,再灌注通过蛋白水解切割和易位到线粒体,诱导 BID 活化,在 BID 激活期间线粒体释放细胞色素 C,这些过程都能够被 RIPostC 抑制。研究结果提示 RIPostC 的保护机制可能与 BID 介导的线粒体凋亡途径的抑制有关。以上研究表明 RIC 介导的脑保护作用与线粒体相关。

4.7　其他

RIC 介导的保护作用还涉及了许多其他内源性物质,如缓激肽、热休克蛋白、降钙素原相关肽、去甲肾上腺素等。在各种应激中均对细胞产生了保护作用。Jin 等[32]研究结果显示 RIC 通过改善 DNA 氧化损伤和神经死亡产生神经保护作用;此外,RIC 还通过减少 AIF 易位和 AIF / H2AX 相互作用抑制 PAR / AIF 通路。董文帅等[33]对缺血半暗带区差异基因进行 KEGG 通路分析,结果显示参与细胞凋亡的通路如 Jak-STAT 信号通路、p53 信号通路、MAPK 信号通路在远隔缺血处理后出现了差异调节,提示 RIC 可能通过调节上述通路抑脑细胞凋亡,产生脑保护作用。

5　结语

RIC 能够减少脑梗死体积,减轻脑水肿程度,促进蛛网膜下腔出血患者缺血神经缺损症状的恢复,降低颅内动脉粥样硬化性狭窄患者脑卒中的复发率,改善认知功能水平。RIC 在脑血管病的临床前研究及临床研究,扩大了 RIC 的研究领域。积极探索 RIC 保护机制,将能够加快 RIC 临床转化,更好的为患者服务。但关于 RIC 具体调节机制的研究尚少,仍需要进一步的探索。

参考文献:

[1] Hess DC, Blauenfeldt RA, Andersen G, et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(12): 698-710. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.223.

[2] Ramagiri S, Taliyan R. Protective effect of remote limb post conditioning via upregulation of heme oxygenase-1/BDNF pathway in rat model of cerebral ischemic reperfusion injury[J]. Brain Res, 2017, 1669: 44-54. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.05.016.

[3] Ren C, Wang P, Wang B, et al. Limb remote ischemic per-conditioning in combination with post-conditioning reduces brain damage and promotes neuroglobin expression in the rat brain after ischemic stroke[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2015, 33(3): 369-379. DOI: 10.3233/rnn-140413.

[4] 李馨蕊,任长虹,吉训明,等.远隔缺血预适应脑保护的实施方式及其机制的研究进展[J].中国脑血管病杂志,2014,11(5):265-269. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2014.05.010.

[5] Ni J, Lu H, Lu X, et al. The evolving concept of physiological ischemia training vs. ischemia preconditioning[J]. J Biomed Res, 2015, 29(6): 445-450. DOI: 10.7555/JBR.29.20140142.

[6] Li S, Hu X, Zhang M, et al. Remote ischemic post-conditioning improves neurological function by AQP4 down-regulation in astrocytes[J]. Behav Brain Res, 2015, 289:1-8. DOI:10.1016/j.bbr.2015.04.024.

[7] Zhao H, Xiong LZ, Dong HL, et al. Protective effect of remote ischemic preconditioning against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Zhongguo weizhongbing ji jiu yi xue, 2007, 19(6):340-342.

[8] Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic perconditioning in thrombolysed stroke patients: randomized study of activating endogenous neuroprotection-design and MRI measurements[J]. Int J Stroke, 2013, 8(2): 141-146. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00786.x.

[9] Geng X, Ren C, Wang T, et al. Effect of remote ischemic postconditioning on an intracerebral hemorrhage stroke model in rats[J]. Neurol Res, 2012, 34(2):143-148. DOI:10.1179/1743132811Y.0000000073.

[10] Vaibhav K, Khan MB, Baban B, et al. Abstract W P253: repeated remote ischemic conditioning (RIC) after intracerebral hemorrhage regulates macrophage polarization and CD36 expression to promote hematoma resolution[J]. Stroke, 2015, 46(AWP253).

[11] 杨位霞,毛蕾蕾,袁慧.蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的机制[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2014,23(11):1048-1050. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.11.026.

[12] Laiwalla AN, Ooi YC, Liou R, et al. Matched cohort analysis of the effects of limb remote ischemic conditioning in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2016, 7(1):42-48. DOI:10.1007/s12975-015-0437-3.

[13] Mayor F, Bilgin-Freiert A, Connolly M, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on the coagulation profile of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2013, 73(5):808-815. DOI:10.1227/neu.0000000000000098.

[14] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. Neurology, 2012, 79(18):1853-1861. DOI:10.1212/wnl.0b013e318271f76a.

[15] Zhao W, Meng R, Ma C, et al. Safety and efficacy of remote ischemic preconditioning in patients with severe carotid artery stenosis before carotid artery stenting: a proof-of-concept, randomized controlled Trial[J]. Circulation, 2017, 135(14):1325-1335. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024807.

[16] Hou C, Duan J, Luo Y, et al. Remote limb ischemic conditioning treatment for intracranial atherosclerotic stenosis patients[J]. Int J Stroke, 2016, 11(7):831-838. DOI:10.1177/1747493016654489.

[17] 王晏雯,蔡苗,徐珊瑚,等.卒中风险评估与血管性认知障碍的相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2015,24(6):528-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.06.013.

[18] Xu T, Gong Z, Zhu W Z, et al. Remote ischemic preconditioning protects neurocognitive function of rats following cerebral hypoperfusion[J]. Medical Science Monitor, 2011, 17(11): BR299-BR304. DOI: 10.12659/msm.882038.

[19] Wang H, Zhang Q, Xu Y, et al. Remote ischemic conditioning improves cognitive function during cerebral vascular injurythrough the induction of autophagy[J]. Current Neurovascular Research, 2017, 14(3). DOI: 10.2174/1567202614666170619081419.

[20] Kaur S, Jaggi AS, Singh N. Molecular aspects of ischaemic postconditioning[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2009, 23(5):521-536. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00733.x.

[21] Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review[J]. J Surg Res, 2008, 150(2):304-330. DOI:10.1016/j.jss.2007.12.747.

[22] Chen CA, Wang TY, Varadharaj S, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function[J]. Nature, 2010, 468(7327):1115-1118. DOI:10.1038/nature09599.

[23] Peng B, Guo QL, He ZJ, et al. Remote ischemic postconditioning protects the brain from global cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating endothelial nitric oxide synthase through the PI3K/Akt pathway[J]. Brain Res, 2012, 1445: 92-102. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.01.033.

[24] 李晓欧,王宁,巴晓红.远隔缺血后处理对脑缺血再灌注损伤内质网应激相关因子的影响[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(4):336-339.

[25] Liu X, Zhao S, Liu F, et al. Remote ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemic injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis[J]. Transl Stroke Res, 2014, 5(6):692-700. DOI:10.1007/s12975-014-0359-5.

[26] Wang J, Han D, Sun M, et al. A combination of remote ischemic perconditioning and cerebral ischemic postconditioning inhibits autophagy to attenuate plasma HMGB1 and induce neuroprotection against stroke in rat[J]. J Mol Neurosci, 2016, 58(4):424-431. DOI: 10.1007/

s12031-016-0724-9.

[27] Qi Z, Dong W, Shi W, et al. Bcl-2 phosphorylation triggers autophagy switch and reduces mitochondrial damage in limb remote ischemic conditioned rats after ischemic stroke[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(3): 198-206. DOI: 10.1007/s12975-015-0393-y.

[28] Liu ZJ, Chen C, Li XR, et al. Remote ischemic preconditioning-mediated neuroprotection against stroke is associated with aignificant alterations in peripheral immune responses[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(1): 43-52. DOI: 10.1111/cns.12448.

[29] Li H, Zhou S, Wu L, et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb postconditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Neurol Sci, 2015, 357(1-2): 270-275. DOI: 10.1016/j.jns.2015.08.004.

[30] Sun J, Tong L, Luan Q, et al. Protective effect of delayed remote limb ischemic postconditioning: role of mitochondrial K(ATP) channels in a rat model of focal cerebral ischemic reperfusion injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(5): 851-859. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.199.

[31] Gao X, Liu Y, Xie Y, et al. Remote ischemic postconditioning confers neuroprotective effects via inhibition of the BID-mediated mitochondrial apoptotic pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 515-522. DOI: 10.3892/mmr.2017.6652.

[32] Jin W, Xu W, Chen J, et al. Remote limb preconditioning protects against ischemia-induced neuronal death through ameliorating neuronal oxidative DNA damage and parthanatos[J]. J Neurol Sci, 2016, 366: 8-17. DOI: 10.1016/j.jns.2016.04.038.

[33] 董文帅,金巍,陈静,等.远隔缺血预处理诱导大鼠缺血脑保护的基因表达谱分析[J].中国临床神经科学,2015,23(1):1-8.

(收稿日期　2017-08-09)

(本文编辑:林琳)

(上接第 375 页)

[15] Blundell J, Blaiss CA, Etherton MR, et al. Neuroligin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior[J]. J Neurosci, 2010, 30(6): 2115-2129. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4517-09.2010.

[16] Ni LY, Zhu MJ, Song Y, et al. Pentylenetetrazol-induced seizures are exacerbated by sleep deprivation through orexin receptor-mediated hippocampal cell proliferation[J]. Neurol Sci, 2014, 35(2): 245-252. DOI: 10.1007/s10072-013-1495-5.

[17] Selbach O, Bohla C, Barbara A, et al. Orexins/hypocretins control bistability of hippocampal long-term synaptic plasticity through co-activation of multiple kinases[J]. Acta Physiol (Oxf), 2010, 198(3): 277-285. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2009.02021.x.

[18] Tang J, Chen J, Ramanjaneya M, et al. The signalling profile of recombinant human orexin-2 receptor[J]. Cell Signal, 2008, 20(9): 1651-1661. DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.05.010.

[19] Manning EE, Ransome MI, Burrows EL, et al. Increased adult hippocampal neurogenesis and abnormal migration of adult-born granule neurons is associated with hippocampal-specific cognitive deficits in phospholipase C-β1 knockout mice[J]. Hippocampus, 2012, 22(2): 309-319. DOI: 10.1002/hipo.20900.

[20] Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, et al. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(12): 1498-1505. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2510.

[21] Medalie L, Cifu AS. Management of chronic insomnia disorder in adults[J]. JAMA, 2017, 317(7): 762-763. DOI: 10.1001/jama.2016.19004.

[22] Brasure M, Fuchs E, MacDonald R, et al. Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 113-124. DOI: 10.7326/M15-1782.

[23] Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: a primer for clinicians[J]. Inter J Mol Sci, 2015, 17(1). pii: E50. DOI: 10.3390/ijms17010050.

[24] Uslaner JM, Tye SJ, Eddins DM, et al. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(179): 179ra44. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005213.

[25] Morairty S R, Wilk A J, Lincoln W U, et al. The hypocretin/orexin antagonist almorexant promotes sleep without impairment of performance in rats[J]. Frontiers in Neuroscience, 2014, 8: 3. DOI: 10.3389/fnins.2014.00003.

(收稿日期　2017-07-19)

(本文编辑:石俊强)