

## 远隔缺血后适应在心肌梗死中的研究进展

关敏 罗超凡 陈集雅 李阳

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】**再灌注是急性心肌梗死的有效治疗方法,能降低死亡率,改善患者长期预后,然而再灌注治疗也会导致心肌细胞损伤或坏死。远隔缺血后适应是改善心肌缺血再灌注损伤的有效措施,能促进顿抑心肌恢复,对于心肌梗死患者心脏康复具有重要意义。相关机制主要集中在抑制氧化应激、抗凋亡、减轻炎症反应及增加自噬,多种信号分子参与其中。

**【关键词】**远隔缺血后适应;心肌梗死;缺血再灌注损伤;心肌顿抑

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.002

## Remote Ischemic Postconditioning on Rehabilitation of Myocardial Infarction

GUAN Min, LUO Chaofan, CHEN Jiya, LI Yang

(Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Reperfusion is an effective method for the treatment of acute myocardial infarction, which is of great significance for reducing mortality and improving long-term outcomes. However, reperfusion therapy can also increase damage or necrosis of cardiomyocytes. Remote ischemic postconditioning is an effective measure to improve myocardial ischemia reperfusion injury, and can promote the recovery of stunned myocardium, which is of great significance for cardiac rehabilitation of patients with myocardial infarction. The relevant mechanisms mainly focus on inhibiting oxidative stress, anti-apoptosis, reducing inflammation and increasing autophagy, in which a variety of signaling molecules are involved.

**【Key words】** Remote ischemic postconditioning; Myocardial infarction; Ischemia reperfusion injury; Stunned myocardium

在中国,心肌梗死发病率、死亡率逐年上升,患病人群逐渐年轻化,是威胁人民健康的最重要的疾病之一。通常将心肌梗死分为 5 型,1 型指冠状动脉粥样硬化斑块急性破裂或侵蚀,继发冠状动脉血栓性阻塞,引起心肌缺血、损伤或坏死;2 型指心肌供血和需氧之间失衡所致;3 型指心脏性死亡伴发心肌缺血症状或心电图改变或心室颤动,尸检证实为心肌梗死;4 型指经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉内支架或支撑物血栓形成或再狭窄相关心肌梗死;5 型指冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)相关心肌梗死。临床上最常见的是 1 型,主要的治疗措施是及时的血运重建,包括 PCI 和 CABG,能快速解除冠状动脉狭窄,恢复心肌灌注,减小心肌梗死面积,改善患者预后。自 20 世纪 70 年代以来,冠状动脉介入治疗从单纯球囊扩张到支架植入,治疗方式不断改进,PCI 术逐渐成为急性心肌梗死(acute myocardial infarction,

AMI)治疗的首选方案。介入治疗的不断成熟明显降低了心肌梗死患者的死亡率,然而随着心肌梗死带病生存患者数量增加,心内科医师逐渐认识到只靠介入治疗并不能持久地改善患者预后,China PEACE 前瞻性队列研究<sup>[1]</sup>显示:2.5% 的 AMI 患者出院后 1 年内心肌梗死复发,其中出院后 1 个月内复发率为 35.7%,AMI 患者 1 年病死率为 28%,复发心肌梗死病死率为 32.1%。PCI 术后患者仍处于再发心肌梗死和死亡的风险中,且劳动力下降,因心力衰竭(心衰)住院率增加,给患者和国家带来巨大的经济负担。心肌梗死患者 PCI 术后心脏康复的重要性被普遍低估,PCI 术后规范的康复治疗能改善患者长期预后,使患者尽快恢复正常的的生活和工作,降低再发心肌梗死、心衰的发病率和死亡率。

心脏康复由来久远,自 20 世纪初就已涉及心脏康复的概念。1912 年 Herrick 首次提出心肌梗死患者需绝对卧床 2 个月。随着医学的进步,这一理念发生了

颠覆性的变化,20 世纪 50 年代,开始提出心肌梗死患者应尽早进行活动,早期活动不仅无害,还能预防长期卧床带来的并发症,对患者的预后有益,逐渐形成了以早期活动为基础的心脏康复理念。经过大量的研究,心脏康复内容逐渐细化,形成了以运动疗法为主的 AMI 患者Ⅲ期康复疗程。20 世纪 70 年代以来,心脏康复又迎来新的变革,由以运动训练为主逐渐演变成康复与预防相结合。20 世纪 80 年代,Murry 等<sup>[2]</sup>提出了缺血预适应。之后,大量研究证明缺血性适应能减小心肌梗死面积。缺血性适应可能作为新的康复手段,改善心肌梗死患者的预后。远隔缺血适应简单、低成本、安全有效,一度成为研究热点。根据实施的时间不同可分为远隔缺血预适应和远隔缺血后适应(remote ischemic preconditioning, RIPC)。因难以预测冠心病患者冠状动脉血管急性闭塞时间,远隔缺血预适应的临床可行性较低,相关临床研究较少。相比远隔缺血预适应,RIPC 不影响再灌注治疗,具有更高的可行性。现就 RIPC 在心肌梗死中的研究进展进行综述。

## 1 RIPC 的概念

远隔缺血适应指通过对某一远离心脏的器官或组织(如肢体等)进行反复、短暂的缺血刺激,激发机体内源性抗缺血损伤保护机制,使心肌产生对缺血损伤的适应和耐受,提高心肌抗缺血损伤的能力,从而预防或减轻缺血性损伤。RIPC 指心肌缺血后,给予远隔组织或器官缺血刺激诱导机体产生心脏保护因子,减轻再灌注损伤。

## 2 RIPC 心脏保护机制

早期人们认为:缺血心肌再灌注后能得到挽救并恢复心功能,但大量研究表明,由于再灌注损伤的存在,致使再灌注早期的心功能可能会延迟恢复,甚至会进行性加重,出现心律失常或猝死。因此,再灌注早期的心功能并不代表患者恢复最佳的心功能。1982 年 Braunwald 等<sup>[3]</sup>首次提出“心肌顿抑”的概念,指心肌短时间内缺血而未发生坏死,但其结构、代谢及功能的改变在再灌注后需数小时、数天,甚至数周方能恢复的现象。再灌注后心功能延迟恢复的主要原因是缺血和再灌注损伤共同造成心肌顿抑。

心肌再灌注治疗过程中伴随着一系列病理生理反应,包括细胞内钙超载、氧化应激、炎症反应和线粒体损伤等,导致缺血期仍存活的心肌细胞在再灌注开始时出现心律失常、心肌顿抑及微血管阻塞等,引起心肌损伤或死亡。RIPC 是减轻心肌再灌注损伤、减少心肌顿抑、促进心功能恢复最有希望的治疗措施。相关机制主要集中在抑制氧化应激、抗凋亡、减轻炎

症反应及增加自噬,多种信号分子参与其中。

## 2.1 晚期糖基化终末产物受体

晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end product receptor, RAGE)是免疫球蛋白超家族中具有多种功能的多配体受体。再灌注后,RAGE 可与多种配体结合促进心肌氧化应激、细胞凋亡和炎症反应,RAGE 可激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子释放,TNF- $\alpha$  释放进一步导致促炎因子级联反应,最终导致钙稳态失衡,心肌细胞收缩功能降低<sup>[4]</sup>。RAGE 表达上调增加了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS 也有助于晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的生成和 RAGE 的表达,形成不良循环,造成细胞和组织损伤<sup>[5]</sup>。

硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)几乎在所有细胞中表达,具有抗氧化应激和抗凋亡作用,Trx 硝化修饰后导致不可逆失活,引起缺血再灌注损伤<sup>[6-8]</sup>。Trx 能抑制 AGE 和 RAGE 表达,研究<sup>[9]</sup>表明,再灌注期间,RAGE 通过硝化 Trx 使其失活,失去其对 AGE 和 RAGE 表达的抑制,使 RAGE 表达上调。在心肌缺血再灌注损伤早期,高速泳动族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)也是调节炎症反应的机制之一, HMGB1 能促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,加重心肌损伤,Wang 等<sup>[4]</sup>研究发现 RIPC 能下调 RAGE 和 HMGB1 表达,抑制心肌炎症反应和抗凋亡作用,减轻氧化应激反应,减轻缺血再灌注损伤。

## 2.2 基质细胞衍生因子-1 $\alpha$

研究<sup>[10]</sup>证实,心肌梗死后缺血区域发现基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ )与趋化因子 CXC 亚家族受体 4(CXC subfamily receptor 4, CXCR4)结合可促进细胞恢复,减轻缺血再灌注损伤。SDF-1 $\alpha$ -CXCR4 能激活生存活化因子增强通路和再灌注损伤,挽救激酶通路,这两条信号转导通路在减轻缺血再灌注损伤中尤其重要,可能通过影响线粒体 ATP 敏感钾通道和线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP),减轻缺血再灌注损伤<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>证实 RIPC 可增加行 PCI 的急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者血清 SDF-1 $\alpha$  浓度。SDF-1 $\alpha$  可能是 RIPC 的保护因子之一。

## 2.3 B 细胞淋巴瘤 2 和 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白

B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)和 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein,

Bax)是一对作用相反的凋亡相关蛋白,抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的平衡表达对调控心肌凋亡至关重要。有研究<sup>[13]</sup>测定了 Bcl-2 和 Bax 的 mRNA 表达水平发现,再灌注后, Bcl-2/Bax 比值降低, RIpostC 能增加 Bcl-2/Bax 比值,减少细胞凋亡。

#### 2.4 Rho 激酶

Rho 激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族中的一员, Rho 激酶有两种亚型, ROCK1 和 ROCK2,均表达于血管平滑肌和心脏, Rho 激酶激活可增强血管平滑肌收缩,引起冠状动脉痉挛,加重心肌损伤<sup>[14-15]</sup>。有证据<sup>[16]</sup>表明抑制 Rho 激酶可降低缺血再灌注损伤中细胞凋亡。 Rho 激酶还可介导肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 和肌球蛋白磷酸酶靶向亚基 1 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1) 磷酸化,加重心肌损伤,动物实验<sup>[13]</sup>中缺血再灌注组中 ROCK1、ROCK2、p-MLC 和 p-MYPT1 的表达明显增加, RIpostC 组则明显降低,表明 RIpostC 可下调 Rho 激酶活性,抑制心肌凋亡,减轻心肌损伤。

#### 2.5 乙醛脱氢酶 2

乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 是一种线粒体酶,参与了各种内源性和外源性醛类物质的代谢或解毒过程,是体内重要的抗氧化应激的保护因子。ALDH2 缺失与 ROS 水平升高有关<sup>[17]</sup>。ALDH2 还参与细胞凋亡, Sun 等<sup>[18]</sup>发现增加 ALDH2 表达能抑制 p53,减少心肌细胞凋亡。 Zhang 等<sup>[19]</sup>在再灌注损伤模型中发现 ALDH2 表达降低,给予 RIpostC 处理后明显增加了 ALDH2 表达,说明 ALDH2 可能是 RIpostC 心脏保护作用原因之一,此外 RIpostC 可能是通过激活 PI3K/mTOR 途径使 ALDH2 表达增加。

#### 2.6 JAK/STAT3-Nrf2

RIpostC 通过 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 介导的核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化通路,增加血红素加氧酶-1 和超氧化物歧化酶的表达,减少氧化应激,减轻缺血再灌注损伤<sup>[20]</sup>。Nrf2 是维持细胞氧化还原稳态的关键成分之一。生理情况下, Nrf2 存在于细胞质中,与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 相结合使其维持较低水平<sup>[21]</sup>。再灌注后氧化应激反应增强, Nrf2 激活并进入细胞核内与抗氧化反应元件结合,促进一系列抗氧化物的表达,包括血红素加氧酶-1 和超氧化物歧化酶,减轻氧化应激<sup>[22]</sup>。

#### 2.7 STAT3、Akt 激酶和内皮型一氧化氮合酶

mPTP 是一种非选择通道,生理状态下处于关闭

状态,再灌注后,过量的 ROS 使 mPTP 开放,导致线粒体肿胀,线粒体外膜破裂,细胞色素 C 释放入胞质,触发细胞凋亡<sup>[23]</sup>。研究发现 STAT3、Akt 激酶 (Akt kinase, AKT)、内皮型一氧化氮合酶能抑制 mPTP 开放,维持线粒体外膜的完整性,抑制线粒体凋亡通路的激活。RIpostC 能增加 STAT3、AKT、内皮型一氧化氮合酶的磷酸化表达,这可能与心肌细胞凋亡减少和心肌梗死面积减小有关<sup>[20]</sup>。

#### 2.8 Beclin-1 蛋白

目前认为不同于细胞凋亡和细胞坏死,再灌注期间,自噬对心肌细胞有利。Beclin-1 蛋白是自噬最重要的触发分子之一,缺血再灌注期间,自噬反应增强, Beclin-1 蛋白表达增加,研究<sup>[24]</sup>发现抑制 Beclin-1 表达,降低了缺血再灌注期间自噬,增加了细胞死亡。RIpostC 能增加 Beclin-1 的表达,增强自噬反应,保护心肌细胞<sup>[25]</sup>。

#### 3 RIpostC 临床应用

2005 年 Vinten-Johansen 教授团队<sup>[26]</sup>首次发现 RIpostC 可有效减小心肌梗死面积。之后的大量临床研究证实了 RIpostC 的安全性, RIpostC 成为减轻再灌注损伤的研究热点。Bøtker 等<sup>[27]</sup>将 333 例 STEMI 患者随机分配为 RIpostC 组和对照组, RIpostC 组患者于院前在急救车上应用袖带加压下肢动脉至 200 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),充气 5 min,放气 5 min,重复 4 次治疗,对照组只放置袖带不加压。结果显示, RIpostC 组患者心肌梗死面积小于对照组。Sloth 等<sup>[28]</sup>研究发现 RIpostC 明显降低 STEMI 患者 PCI 术后主要不良心脑血管事件发生率,改善了患者长期预后。Crimi 等<sup>[29]</sup>随机纳入 100 例左前降支阻塞的 STEMI 患者,分为 RIpostC + PCI 组和 PCI 组, RIpostC + PCI 组在进行 PCI 的同时利用袖带给予下肢动脉加压至 200 mm Hg,持续 5 min,放气 5 min,重复 3 次,对照组无特殊处理,结果显示 RIpostC 组患者心肌酶水平明显降低,心肌水肿明显改善。由此可见 PCI 术前和术后给予 AMI 患者 RIpostC 治疗均能使患者获益。

虽然大量研究表明 RIpostC 能减轻心肌再灌注损伤,但目前尚不清楚最佳的方案。在大鼠模型的研究<sup>[30]</sup>中发现,在再灌注 1 min 后进行缺血后适应未发现心脏保护作用。普遍认为任何心肌再灌注损伤的治疗只有在再灌注开始前或开始时立即应用才有效,缺血后适应的大多数研究在再灌注后 1 min 内进行。然而, Roubille 等<sup>[31]</sup>在小鼠心肌缺血再灌注模型中的研究首次证明,再灌注开始后 30 min 实施缺血后适应并未消除心肌保护作用,提示再灌注损伤可能不是一瞬间发生的,再灌注期间,随着时间的推移,心肌细胞

损伤会进行性发展。新的研究结果提示再灌注损伤治疗的时间窗可能比既往认为的更长。因此,在 RPostC 的基础上提出了新的概念:慢性、重复性适应,指每日进行 RPostC 维持数周。Wei 等<sup>[32]</sup>首次报道在大鼠缺血再灌注损伤模型中,心肌梗死后 28 d 内慢性、重复的 RPostC 能减少不良心室重塑,改善心肌梗死患者生存率。另一动物实验<sup>[33]</sup>也证明了,心肌梗死后 4 周,重复 RPostC 能减少大鼠不良心室重塑和氧化应激。慢性、重复性适应在颅动脉狭窄患者中的应用证明了反复地双上肢缺血适应能改善脑灌注,减少脑卒中复发<sup>[34]</sup>。但 Arnold 等<sup>[35]</sup>研究证实,STEMI 患者 PCI 后给予为期 4 周的慢性、重复 RPostC 发现,慢性、重复 RPostC 能改善梗死相关阶段的纵向应变,并与远端节段的周向应变增加减弱有关。这些变化是否可转化为降低心肌重构和不良事件的发生率,AMI 急性期和慢性、重复 RPostC 联合应用是否能使患者更多获益还需更多的研究进一步证明。

#### 4 RPostC 未来的应用前景

90% 以上的心肌梗死患者 PCI 术后能恢复 TIMI 分级 3 级血流<sup>[36]</sup>,但仍有少数心肌梗死患者 PCI 术后心外膜冠状动脉循环恢复正常,但心肌灌注不足仍存在,造成这种现象的主要原因是无复流。研究<sup>[37]</sup>证实无复流患者更易发生恶性心律失常和心源性死亡,有更严重的心室重塑,是心肌梗死不良结局的独立预测因子。目前认为无复流主要与微循环障碍、远端微血管栓塞、缺血再灌注损伤和个体易感性相关。有关无复流疗法的实验多局限于动物研究阶段。Jaffe 等<sup>[38]</sup>的文章提出假设,缺血后适应可能减少细胞凋亡和坏死,降低无复流的程度,阻止无复流继续发展。但目前尚无相关实验报道,需进一步的研究证实。

血运重建是心肌梗死患者治疗的首要选择,但并非所有患者都有机会进行 PCI/CABG。对于血管状态不允许,如钙化严重或血管畸形无法进行 PCI 术,病变血管远端太细或无血管附着点无法进行 CABG 的患者,通过全面的心脏康复,可改善患者症状,提高患者生活质量,延长患者寿命。RPostC 作为一种临床可行的无创性、非药物干预措施,能激发心肌细胞对缺血损伤的适应和耐受,对无法进行 PCI/CABG 和早期无法进行康复运动的患者,RPostC 可能是最有希望的辅助疗法之一。

#### 5 小结

通过 PCI 或 CABG 进行冠状动脉血运重建是 AMI 患者最有效的治疗方法,显著降低了患者死亡率,但长期观察发现,患者心功能恢复不佳,出现再梗死、心衰或猝死的风险较高,由此可见,血运重建不能一劳

永逸。心肌梗死患者需预防、治疗及康复一体式全程管理,治疗目标不只是通过血运重建解决紧急问题,而是通过药物、手术、运动、营养等全面干预,帮助患者生理、心理和社会功能恢复到最佳状态,延长患者寿命的同时提高患者生活质量。RPostC 作为一种潜在的康复措施,表现出良好的安全性和耐受性。研究表明,无论 PCI 术前或术后给予 RPostC,均能有效降低缺血再灌注损伤,促进顿抑心肌的恢复,减小心肌梗死面积,改善患者长期预后。对于血运重建后无复流、早期无法进行康复运动训练及无法进行 PCI/CABG 的患者,早期给予 RPostC 或许能给患者带来新的转机,但目前暂无相关报道,需重点关注。

#### 参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心.《中国心血管健康与疾病报告》2020[J]. 心肺血管病杂志,2021,40(10):1005-1009.
- [2] 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.
- [3] Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction [J]. *Circulation*, 1982, 66 (6): 1146-1149.
- [4] Wang X, Wang J, Tu T, et al. Remote ischemic postconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibition of the RAGE-HMGB1 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4565630.
- [5] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury [J]. *Circulation*, 2006, 114 (6): 597-605.
- [6] Holmgren A, Björnstedt M. Thioredoxin and thioredoxin reductase [J]. *Methods Enzymol*, 1995, 252: 199-208.
- [7] Tao L, Gao E, Bryan NS, et al. Cardioprotective effects of thioredoxin in myocardial ischemia and reperfusion: role of S-nitrosation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (31): 11471-11476.
- [8] Yin T, Hou R, Liu S, et al. Nitritative inactivation of thioredoxin-1 increases vulnerability of diabetic hearts to ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49 (3): 354-361.
- [9] Liu Y, Qu Y, Wang R, et al. The alternative crosstalk between RAGE and nitritative thioredoxin inactivation during diabetic myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303 (7): E841-E852.
- [10] Zaruba MM, Franz WM. Role of the SDF-1-CXCR4 axis in stem cell-based therapies for ischemic cardiomyopathy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10 (3): 321-335.
- [11] Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79 (3): 377-386.
- [12] Cao B, Wang H, Zhang C, et al. Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1017-1026.
- [13] Min F, Jia XJ, Gao Q, et al. Remote ischemic post-conditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting the Rho-kinase signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (1): 99-106.
- [14] Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (2): H287-H296.

- [15] Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2):352-366.
- [16] Bian H, Zhou Y, Yu B, et al. Rho-kinase signaling pathway promotes the expression of PARP to accelerate cardiomyocyte apoptosis in ischemia/reperfusion[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):2002-2008.
- [17] Liu XZ, Sun X, Shen KP, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 overexpression inhibits neuronal apoptosis after spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(7):1166-1171.
- [18] Sun A, Zou Y, Wang P, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 plays protective roles in heart failure after myocardial infarction via suppression of the cytosolic JNK/p53 pathway in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(5):e000779.
- [19] Zhang ZX, Li H, He JS, et al. Remote ischemic postconditioning alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by up-regulating ALDH2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19):6475-6484.
- [20] Gao S, Zhan L, Yang Z, et al. Remote limb ischaemic postconditioning protects against myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice: activation of JAK/STAT3-mediated Nrf2-antioxidant signalling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3):1140-1151.
- [21] McMahon M, Iton K, Yamamoto M, et al. Keap1-dependent proteasomal degradation of transcription factor Nrf2 contributes to the negative regulation of antioxidant response element-driven gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24):21592-21600.
- [22] Ishii T, Mann GE. Redox status in mammalian cells and stem cells during culture in vitro: Critical roles of Nrf2 and cystine transporter activity in the maintenance of redox balance[J]. *Redox Biol*, 2014, 2:786-794.
- [23] Miura T, Tanno M. The mPTP and its regulatory proteins: final common targets of signalling pathways for protection against necrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2):181-189.
- [24] Takagi H, Matsui Y, Sadoshima J. The role of autophagy in mediating cell survival and death during ischemia and reperfusion in the heart[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(9):1373-1381.
- [25] Han Z, Cao J, Song D, et al. Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86838.
- [26] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning: brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors[J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(5):404-412.
- [27] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction; a randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):727-734.
- [28] Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(3):168-175.
- [29] Crimi G, Pica S, Raineri C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(10):1055-1063.
- [30] Kin H, Zhao ZQ, Sun HY. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1):74-85.
- [31] Roubille F, Franck-miclo A, Covinhas A, et al. Delayed postconditioning in the mouse heart in vivo[J]. *Circulation*, 2011, 124(12):1330-1336.
- [32] Wei M, Xin P, Li S, et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2011, 108(10):1220-1225.
- [33] Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, et al. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178:239-246.
- [34] 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.
- [35] Arnold JR, P Vanezis A, Rodrigo GC, et al. Effects of late, repetitive remote ischaemic conditioning on myocardial strain in patients with acute myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):23.
- [36] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(4):539-551.
- [37] Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4):1202-1209.
- [38] Jaffe R, Charron T, Puley G, et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2008, 117(24):3152-3156.

收稿日期:2022-11-14