· 综述 ·

远隔缺血后适应改善老年缺血性脑卒中神经功能的作用机制研究进展

钱时德,赵全,胡子奇,顾丽,王伟*
(解放军东部战区空军医院神经内科,南京 210002)

【摘 要】 缺血性脑卒中严重威胁老年人群健康,致残率高。远隔缺血后适应(RIPC)是一种新兴的非侵入性干预策略,是指通过对远隔器官实施短暂的非致死性缺血/再灌注干预而减轻重要器官的缺血/再灌注损伤,具有很强的临床可行性和实际的临床实用价值。RIPC 的神经保护作用可能与抑制细胞凋亡、减轻脑水肿、抑制炎症反应、减轻氧化应激有关。本文主要综述 RIPC 对老年缺血性脑卒中患者神经保护机制及相关因素,为缺血性卒中后神经功能恢复提供新策略。

【关键词】 老年人;远隔缺血后适应;缺血性脑卒中;神经功能;疗效;影响因素
【中图分类号】 R454.9;R543 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.05.082

Mechanism of remote ischemic postconditioning in improving neurological function in elderly patients with ischemic stroke

Qian Shide, Zhao Quan, Hu Ziqi, Gu Li, Wang Wei*
(Department of Neurology, Eastern Theater Air Force Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Ischemic stroke poses a serious threat to the health of the elderly, with high disability rates. Remote ischemic postconditioning (RIPC) is an emerging non-invasive intervention strategy that involves brief, non-lethal ischemia/reperfusion intervention in remote organs to reduce ischemia/reperfusion injury in vital organs, demonstrating strong clinical feasibility and practical clinical value. The neuroprotective effect of RIPC may be related to inhibition of cell apoptosis, reduction of brain edema, inhibition of inflammatory response, and reduction of oxidative stress. In this article, we mainly review the neuroprotective mechanism and related factors of RIPC in elderly patients with ischemic stroke, providing new strategies for neurological recovery after ischemic stroke.

【Key words】 aged; remote ischemic postconditioning; ischemic stroke; neurological function; efficacy; influencing factors
This work was supported by the Innovation Project for Medical Science and Technology of Nanjing Military Region (22MS068).
Corresponding author: Wang Wei, E-mail: 172870029@qq.com

缺血性脑卒中是老年人群中常见的致残性疾病,其发病机制复杂,常导致严重的神经功能缺损和生活质量下降。随着人口老龄化的加剧,缺血性脑卒中的临床发病率也逐渐上升,成为全球公共卫生的重要问题[1]。针对缺血性脑卒中的治疗,目前临床主要依赖静脉溶栓和血管内机械取栓,旨在早期恢复血流、挽救缺血半暗带。然而,这些方法存在显著的局限性,比如重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminamer activator, rt-PA)治疗具有严格的时间窗限制和出血转化风险,且部分患者存在溶栓禁忌证[2];机械取栓虽可延长治疗时间窗,但对设备、技术及高级卒中中心依赖性强,并非所有患者均适用。尤其对于老年患者,常因合并症多、就诊延迟、血管条件差或出血风险高等因素,有效接受上述再通治疗的比例和获益可能受限。在此背景下,寻找安全、便捷、适用性广的神经保护策略至关重要。近年来,远隔缺血后适应(remote ischemic postconditioning, RIPC)作为一种新兴的非侵入性、操作性强的保护策略,因其独特的保护机制和潜在的临床价值,在缺血性脑卒中领域,尤其是在老年患者中,引起了广泛关注[3]。RIPC 是指通过对身体某一部位实施短暂的缺血,再通过血流恢复来促进其他部位的保护性适应反应,其机制仍在不断探索中。已有的研究表明,针对 STEMI 患者的回顾性队列研究[4]、回顾性分析[5]及前瞻性队列研究[6]均显示,RIPC 在多种缺血性损伤中具有显著

收稿日期:2025-07-06;**接受日期**:2025-08-06
基金项目:南京军区医学科技创新课题(22MS068)
通信作者:王伟,E-mail:172870029@qq.com

的神经保护作用,尤其是在老年缺血性脑卒中患者中,能有效改善神经功能并促进恢复。然而,RIPC对老年患者的神经保护机制及其影响因素尚不明确。这些因素可能包括个体的生理特征、基础疾病、炎症反应及遗传背景等,均可能影响其在老年缺血性脑卒中的疗效[7]。因此,深入探讨RIPC在老年缺血性脑卒中的作用机制及其相关因素,有助于为其临床应用提供理论支持。本综述旨在系统总结RIPC在改善老年缺血性脑卒中神经功能恢复中的作用机制及相关因素,以期为老年缺血性脑卒中患者的临床治疗提供有益见解,并为RIPC的相关研究奠定基础。

1 RIPC简介

RIPC是一种基于机体自身保护机制发展起来的干预策略,其核心概念是在主要缺血事件发生后,在身体某一相对非关键部位(常选单侧或双侧肢体,比如前臂或大腿),通过使用血压袖带加压至超过收缩压水平并持续3~5 min,之后彻底释放压力使血流完全恢复(即再灌注,同样持续3~5 min)这般循环数次(常见3~5个循环)的方式,在卒中发病后24~72 h内施加短暂、可控且非致死的缺血刺激;这种在远隔部位进行的重复性缺血-再灌注操作,可激发机体产生一系列内源性系统性保护反应,这些反应经多种途径将保护性信号传递至遭受原发缺血损伤的关键靶器官,根本目的是利用机体自身适应性潜能,在缺血事件后减轻再灌注造成的二次损伤、抑制过度的炎症反应、保护易损的神经血管单元结构,并最终促进受损神经功能恢复[8,9]。因具有非侵入性、操作相对简便、安全性较高且成本较低等特点,RIPC在老年缺血性脑卒中治疗领域展现出独特应用价值和广阔前景。

2 RIPC改善神经功能的作用机制

2.1 抑制血脑屏障破坏

血脑屏障破坏及通透性改变是缺血性脑卒中后病理改变中非常重要的一环,它对缺血急性期脑水肿、脑免疫炎症、出血转化及恢复期血管新生和再通均具有重要影响,是脑卒中患者神经损伤加剧的关键因素[10]。而RIPC这一干预策略,能有效上调血脑屏障内皮细胞间紧密连接的关键结构蛋白[比如闭锁蛋白(occludin)和闭合蛋白(claudin-5)]的表达水平,同时显著抑制作为降解基底膜和细胞外基质主要酶类的基质金属蛋白酶-9(matrix metallopeptidase-9, MMP-9)活性,使得对紧密连接蛋白的保护和对MMP-9的抑制协同起来,从而有效加固血脑屏障,减少有害物质向脑实质的渗漏以及脑水肿形成。这对于老年患者尤为重要,因其血脑屏障结构与功能随增龄退化,对缺血损伤更为敏感,更易发生严重脑水肿和出血转化。既往实验通过制备大鼠缺血再灌注损伤模型建立RIPC,证实RIPC能够保护缺血再灌注后血脑屏障的破坏,减轻梗死面积和脑水肿,提示RIPC可能是稳定老年脆弱血脑屏障的有效策略[11,12]。

2.2 减轻炎症反应

调控炎症反应是RIPC神经保护处于核心地位的环节之一。脑卒中所诱导引发的极其强烈的炎症反应,是对神经组织造成持续性损伤的关键因素[13]。而RIPC能够有效降低外周血液循环里关键的促炎细胞因子水平[14]。更重要的是,在中枢神经系统内部,RIPC对于小胶质细胞的表型极化能产生影响,使小胶质细胞从促炎且具有神经毒性的经典激活型(M1型)向抗炎并具备神经保护与修复功能的替代激活型(M2型)实现转化,从而减轻了局部神经炎症损伤,营造出更适宜神经修复与再生的微环境[15]。鉴于老年患者普遍存在炎性衰老,表现为基础促炎状态增强和抗炎能力下降,RIPC诱导的炎症调控对打破老年卒中后过度的炎症级联反应、减轻二次神经损伤具有特殊重要意义。

2.3 抑制细胞凋亡与氧化应激

在抑制神经细胞凋亡以及对抗氧化应激两方面,RIPC也发挥着不可忽视的重要作用。缺血后神经元死亡的重要途径之一是凋亡,动物实验表明,RIPC能够对凋亡相关蛋白的表达平衡进行调节,具体表现为提高了抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)与Bcl-2基因家族中的促凋亡相关蛋白(Bcl-2 associated X protein, BAX)两者之间的比例,有效地抑制了凋亡执行者半胱天冬酶-3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3, caspase-3)的激活,进而成功阻断了神经细胞程序性死亡的通路[16]。既往一项动物实验亦指出,缺血后适应通过激活Janus激酶2-信号转导子和转录激活子3-Bcl-2通路,抑制缺血再灌注损伤海马组织细胞的凋亡,保护认知功能,继而发挥内源性脑保护作用[17]。此外,线粒体膜电位水平降低会导致活性氧水平升高,诱导线粒体心磷脂氧化损伤,是凋亡级联反应发生的始动因素[18]。而缺血适应可以阻断相应的通路,从而起到细胞保护作用。在大鼠脑缺血模型中,远隔缺血预适应可减少线粒体膜电位消耗,通过稳定线粒体膜电位,调控含吡啶结构域的NOD

样受体蛋白 3/Gasdermin D 蛋白活性,抑制神经细胞焦亡[19,20]。另外,缺血再灌注损伤过程中会产生大量活性氧,致使氧化应激损伤,在此情况下,RIPC 能够增强机体自身抗氧化防御能力,例如显著提高超氧化物歧化酶(清除超氧阴离子的关键酶)的活性,同时降低丙二醛的水平(反映脂质过氧化损伤程度的终末产物),有效减轻氧化应激对神经细胞造成的损害[21]。老年神经元线粒体功能减退、内源性抗氧化能力下降,使其更易遭受氧化损伤并触发凋亡。RIPC 通过稳定线粒体膜电位、调控凋亡(焦亡)相关通路及增强抗氧化防御,为对抗老年脑固有的氧化应激易感性和凋亡倾向提供了多层次的保护。

2.4 神经保护性信号通路激活

RIPC 的保护效应依赖于激活细胞内关键神经保护性信号通路,其中激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路尤其重要。动物实验表明[22,23],PI3K/Akt 通路受到 RIPC 刺激后,Akt 会发生磷酸化而被激活,随后磷酸化的 Akt 抑制作为其下游底物的糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3β),GSK-3β 活性的抑制不仅有着直接的抗凋亡作用,还能有效减少 tau 蛋白的过度磷酸化,而 tau 蛋白磷酸化异常与神经纤维缠结形成及认知功能障碍密切相关,因此这一机制对于保护老年卒中患者脆弱的认知功能有着特殊意义。另外一条重要通路为细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)通路。动物实验显示,ERK1/2 通路被 RIPC 激活后,活化的 ERK1/2 进入细胞核之后去磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),磷酸化的 CREB 作为转录因子能够上调其靶基因——脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达[24,25]。BDNF 作为强大的神经营养因子,对神经元存活、突触可塑性增强以及神经环路修复起着至关重要作用,临床上观察到 BDNF 水平升高与患者神经功能缺损的改善呈显著相关,突显了 ERK1/2 通路在 RIPC 介导神经功能恢复中的核心地位。值得注意的是,老年大脑常伴有 PI3K/Akt 和 ERK/CREB/BDNF 等关键神经保护与可塑性相关通路的基础活性减弱。RIPC 通过有效激活这些通路,不仅直接对抗急性缺血损伤,更可能部分逆转与增龄相关的神经可塑性下降,这对于改善老年卒中患者的功能预后,尤其是认知恢复具有潜在的独特优势。

3 影响 RIPC 疗效的因素

3.1 个体差异因素

老年群体本身具有高度的异质性,衰老相关的多系统生理改变具有重要影响。老年大脑存在如神经发生减少、突触可塑性减弱(比如长时程增强受损)以及神经营养因子(如 BDNF)基础水平降低等特性,这可能使得 RIPC 诱导的神经保护信号通路在激活效率方面降低或者响应阈值升高,进而削弱其促进神经修复和功能重塑的潜力[26,27]。并且,老年个体广泛存在“炎性衰老”的状况,体现为低度、慢性的全身性炎症状态(即基础促炎因子,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 水平有升高)以及免疫细胞功能失调(如小胶质细胞向 M1 型极化的倾向性有所增加)[28]。这种异常的炎症背景有可能干扰 RIPC 诱导的抗炎反应充分表达,甚至需要更强刺激达成与年轻个体同等的抗炎效果;此外其他生理特征如性别(激素水平的差异或许会对保护机制造成影响)、基础代谢状态以及遗传背景(会对炎症反应、神经修复通路相关基因表达产生作用),同样可能对 RIPC 诱导的内源性保护反应的强度与效率产生影响;更为关键的是,老年卒中患者经常合并多种基础疾病,例如高血压、糖尿病、高脂血症、慢性肾脏病以及心房颤动等,这些合并症不仅自身加剧了脑血管病变和神经损伤的风险,其病理生理状态(慢性炎症、内皮功能障碍、自主神经调节异常、代谢紊乱等)也可能对 RIPC 信号通路的有效激活与传递形成干扰,借此削弱其神经保护效果。研究证实,糖尿病患者的晚期糖基化终末产物积累以及胰岛素抵抗状态,有可能损害 RIPC 介导的 Akt 磷酸化等关键保护信号[29]。

3.2 施加方法的变量

当前 RIPC 的实施方案在多个关键参数方面缺乏统一标准,缺血刺激强度(袖带压力的具体大小)、持续时间(单次缺血时间通常处于 3~5 min)以及再灌注时间(通常和缺血时间相等同)所出现的微小变化,都可能对保护信号的强度和性质产生影响[30]。更关键的是,循环次数(常见的是 3~5 次)和总体疗程(单次应用还是多日重复应用)尚无明确共识,不同研究方案存在显著差异,施加部位的选择亦存在争议,上述这些不确定性直接造成了不同临床研究结果之间可比性下降,也给临床实践中的规范化应用带来困难。

3.3 不同类型缺血性卒中

不同类型的缺血性脑卒中因其病理生理特征存

在差异,可能对 RIPC 的疗效产生影响。大血管闭塞所致卒中缺血范围较广、再灌注损伤更为显著,RIPC 虽可通过保护血脑屏障、抑制炎症反应等机制发挥作用,但其效果可能受血管是否成功再通及再通时间等因素影响;小血管闭塞性卒中因缺血灶相对局限、侧支循环状态个体差异大,RIPC 诱导的内源性保护信号可能难以充分作用于病灶区域,进而影响疗效;而心源性栓塞患者常合并心房颤动等基础疾病,其高凝状态、慢性炎症背景及可能的抗凝治疗,可能干扰 RIPC 的抗炎效应及 PI3K/Akt 等信号通路的激活,导致疗效与其他类型卒中存在差异。

4 争议与挑战

4.1 实施方案标准化不足

RIPC 的关键操作变量,如施加部位(上肢前臂和大腿,单侧和双侧)、袖带压力[通常设定为高于收缩压 200 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),但个体差异未考虑]、单次缺血/再灌注时长(3 min 和 5 min)、循环次数(3 次和 4 次和 5 次)以及整体治疗疗程(急性期单次和连续多日)等,在不同研究机构甚至不同研究者之间存在显著差异。这种缺乏统一、详细操作规范的现状,是造成研究结果异质性高、难以进行有效荟萃分析和结论推广的根本原因。因此,该领域亟需大规模、多中心研究来系统探索和确定针对老年卒中人群的最优化、标准化的 RIPC 干预方案。

4.2 安全性

尽管现有研究显示 RIPC 总体耐受性较好,未发现严重不良反应,但针对老年缺血性脑卒中患者的安全性细节仍需谨慎评估。老年患者常合并外周血管疾病(如动脉硬化闭塞症),肢体缺血刺激可能加重局部组织灌注不足,甚至诱发肢端缺血损伤;且其自主神经调节能力下降,短暂缺血再灌注过程中可能出现血压波动(如缺血期血压升高、再灌注期血压骤降),对脑灌注稳定性产生潜在影响,尤其对合并高血压或低血压的患者风险更高;此外,部分老年患者存在高凝状态或合并抗凝治疗,肢体反复缺血是否会增加局部血栓形成风险尚不明确,且目前关于 RIPC 长期安全性(如对肢体功能、血管内皮的远期影响)的研究数据仍较匮乏,这些均需进一步临床试验验证。

4.3 针对老年人群研究的局限性

当前,大多数对 RIPC 针对脑卒中疗效进行评估的临床试验并没有预先设计年龄亚组分析,或者所纳入的老年样本量不充足,使得专门针对老年群体的有效性以及安全性数据处于相对匮乏状态。由于老年人所特有的生理变化极有可能对 RIPC 的应答产生显著影响,直接将源自年轻或者混合年龄人群的研究结果外推至老年患者会存在很大风险。例如,衰老相关的神经炎症背景改变或者神经可塑性下降,是否会对 RIPC 介导的小胶质细胞极化或者 BDNF 上调效果造成影响?除此之外,对于存在严重合并症、认知功能障碍或身体极度虚弱的超高龄老年患者,RIPC 的适用性、耐受性以及风险-获益比更是未得到充分评估。

综上,RIPC 通过多靶点、多层次的协同机制在改善老年缺血性脑卒中患者神经功能恢复方面有显著潜力,其核心价值在于能有效针对老年大脑的脆弱性,发挥保护作用,包括加固老年脆弱的血脑屏障、打破炎症衰老背景下的过度炎症反应、增强抗氧化防御对抗增龄性氧化应激易感性、激活并可能部分逆转老年减退的神经保护与可塑性信号通路,从而抑制细胞凋亡(焦亡),最终促进神经功能尤其是认知功能的恢复。然而,RIPC 的疗效受老年个体衰老相关生理特征及复杂合并症显著影响,并且其临床应用实施方案中的关键变量缺乏统一标准。当前针对老年群体的高质量专属研究尚且不足,未来急需聚焦于老年卒中人群的标准化、优化 RIPC 方案研究,并开展大规模、设计严谨的老年专属临床试验,深入评估其在不同亚组里的有效性和安全性,以此为 RIPC 在老年缺血性脑卒中精准神经保护治疗中的转化应用奠定坚实基础。

【参考文献】

[1] Tan KS, Pandian JD, Liu L, *et al*. Stroke in Asia[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2024, 14(1): 58-75. DOI: 10.1159/000538928.

[2] 李洪杰, 杜昌儒, 邓博师, 等. 高龄急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血性转化的危险因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(10): 740-744. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.10.172.

[3] Huang LY, Zhang YD, Liu YN, *et al*. Remote ischemic postconditioning-mediated neuroprotection against stroke by promoting ketone body-induced ferroptosis inhibition[J]. ACS Chem Neurosci, 2024, 15(11): 2223-2232. DOI: 10.1021/acschemneuro.4c00014.

[4] 阿依古再丽·图尔贡, 赵倩, 刘芬, 等. 远隔缺血后适应改善STEMI患者临床预后及卫生经济学评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(6): 512-518. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.06.010.

[5] 陈荣波, 刘潇强, 方敬念, 等. 远隔缺血后适应在急性脑梗死早期血管内治疗中的脑缺血保护作用[J]. 新医学, 2020, 51(11): 830-834. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.11.005.

[6] 滕玉环, 周芝文, 许修健, 等. 渐进式远隔缺血后适应对老年

急性脑梗死患者预后影响的分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2023, 42(3): 331-339. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.03.001.

[7] Li CY, Ma W, Liu KP, *et al*. Advances in intervention methods and brain protection mechanisms of in situ and remote ischemic postconditioning[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 53-65. DOI: 10.1007/s11011-020-00562-x.

[8] Chen GZ, Shan XY, Li XS, *et al*. Remote ischemic postconditioning protects the brain from focal ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy through the mTOR/p70S6K pathway[J]. Neurol Res, 2018, 40(3): 182-188. DOI: 10.1080/01616412.2018.1424696.

[9] Baranova K, Nalivaeva N, Rybnikova E. Neuroadaptive biochemical mechanisms of remote ischemic conditioning[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 17032. DOI: 10.3390/ijms242317032.

[10] Liu Y, Li X, Cao C, *et al*. Critical role of Slc22a8 in maintaining blood-brain barrier integrity after experimental cerebral ischemia-reperfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2025, 45(1): 85-101. DOI: 10.1177/0271678X241264401.

[11] 杨世亮, 周晓明, 谭帅, 等. 远程缺血后适应对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(3): 371-376. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2015.0060.

[12] Li CY, Ma W, Liu KP, *et al*. CircRNA and miRNA expression profiles during remote ischemic postconditioning attenuate brain ischemia/reperfusion injury[J]. Brain Res Bull, 2022, 185: 39-48. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.04.006.

[13] Mo Y, Sun YY, Liu KY. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1388-1396. DOI: 10.4103/1673-5374.274331.

[14] Liu C, Yang J, Zhang C, *et al*. Remote ischemic conditioning reduced cerebral ischemic injury by modulating inflammatory responses and ERK activity in type 2 diabetic mice[J]. Neurochem Int, 2020, 135: 104690. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104690.

[15] Ma W, Yang J, Zhang J, *et al*. Cerebral protective effect of in situ and remote ischemic postconditioning on ischemic stroke rat *via* the TGFβ1-Smad2/3 signaling pathway[J]. Brain Res, 2024, 1824: 148685. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148685

[16] 李晓欧, 徐惠琴, 巴晓红. 远隔缺血后适应对大鼠脑缺血再灌注损伤的作用及相关机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 116-120. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.02.002.

[17] 鲍天昊, 韩剑虹, 朱榆红. 缺血后适应激活 JAK2-STAT3-BCL2 通路抑制缺血再灌注损伤海马组织细胞的凋亡[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(5): 358-362. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2015.05.010.

[18] Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets[J]. Protoplasma, 2020, 257(2): 335-343. DOI: 10.1007/s00709-019-01439-2.

[19] 刘澍昕, 姚丹林, 张亚平, 等. 远隔缺血后适应通过调控线粒体膜电位改善大鼠脑缺血/再灌注炎性损伤的机制研究[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(6): 694-698. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.06.011.

[20] Huang Y, Gao X, Zhou X, *et al*. Remote ischemic postconditioning inhibited mitophagy to achieve neuroprotective effects in the rat model of cardiac arrest[J]. Neurochem Res, 2021, 46(3): 573-583. DOI: 10.1007/s11064-020-03193-x.

[21] 张雷, 孔祥丽, 李军朝, 等. 远隔缺血适应联合静脉溶栓对急性脑梗死患者临床预后及氧化应激表达的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(9): 611-617. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.09.004.

[22] 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.

[23] Chen G, Zhang J, Sheng M, *et al*. Serum of limb remote ischemic postconditioning inhibits fMLP-triggered activation and reactive oxygen species releasing of rat neutrophils[J]. Redox Rep, 2021, 26(1): 176-183. DOI: 10.1080/13510002.2021.1982515.

[24] Zhou Y, Fathali N, Lekic T, *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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592162.

[25] Wang L, Gao F, Chen L, *et al*. Remote ischemia postconditioning mitigates hippocampal neuron impairment by modulating Cav1.2-CaMKⅡα-aromatase signaling after global cerebral ischemia in ovariectomized rats[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(9): 6511-6527. DOI: 10.1007/s12035-024-03930-1.

[26] Wang Y, Zhang Z, Zhang L, *et al*. RLIPostC protects against cerebral ischemia through improved synaptogenesis in rats[J]. Brain Inj, 2018, 32(11): 1429-1436. DOI: 10.1080/02699052.2018.1483029.

[27] 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.

[28] Soliman AM, Das S, Mahakkanukrauh P. Inflammatory molecular mediators and pathways involved in vascular aging and stroke: a comprehensive review[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(34): 5522-5542. DOI: 10.2174/0929867328666210901122359.

[29] Kotorová K, Končeková J, Gottlieb M, *et al*. Obesity as a limiting factor for remote ischemic postconditioning-mediated neuroprotection after stroke[J]. J Obes Metab Syndr, 2024, 33(1): 76-87. DOI: 10.7570/jomes23038.

[30] Liu K, Cai Z, Zhang Q, *et al*. Determination of significant parameters in remote ischemic postconditioning for ischemic stroke in experimental models: a systematic review and meta-analysis study[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(10): 1492-1508. DOI: 10.1111/cns.13925.

(编辑: 张美)