DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.047

远端缺血后处理对脑缺血保护作用的研究进展

范宁宁 赵瑞波△

(哈尔滨医科大学病理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:近 20 多年来人们对脑缺血损伤的保护研究很多,但真正能将脑缺血保护从基础研究应用到临床治疗的措施甚少。多数基础研究表明缺血预处理对大鼠脑缺血具有保护作用,然而由于脑缺血的不可预见性,研究者们将目标转向了缺血后处理。远端缺血后处理是指在非缺血器官交替实施短时间的缺血和再灌注后对缺血器官所产生的作用。由于脑组织本身对缺血的敏感,很难控制缺血后处理的程度,因此远端缺血后处理被应用到脑缺血的保护研究具有很强的临床应用价值,其机制可能与氧自由基、神经传导、蛋白质、内质网应激、Akt 信号通路、线粒体途径、mitoKATP 和阿片受体有关。本文主要就近几年远程缺血后处理对脑缺血保护的概念、实施方法、保护作用及分子机制做一综述。

关键词:远端;缺血后处理;脑缺血;进展

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)01-180-03

Progress of the Protective Effect of Remote Ischemia Post Conditioning on Cerebral Ischemia

FAN Ning-ning, ZHAO Rui-bo△

(The Department of Pathology in Harbin Medical University,Harbin, Heilongjiang,150086,China)

ABSTRACT: Nearly 20 years,people have studied much on the protection of cerebral ischemic injury,but it`s very little to take cerebral ischemia protection from basic research to clinical application about treatment measures. Many basic researches suggest that ischemic preconditioning on cerebral ischemia in rats have protective effect,however due to the unpredictability, researchers have turned to the ischemic postconditioning. Remote ischemic postconditioning is refered to the effect of the non ischemic organs carry out alternately short periods of ischemia and reperfusion on ischemic organ.Because the brain itself is sensitive to ischemia,it is difficult to control the degree of ischemia after treatment,so the the application of remote ischemia postconditioning on cerebral ischemia protection research has the very important clinical application value,oxygen radicals,nerve conduction,protein,endoplasmic reticulum stress,Akt , mitochondrial pathway and mitoKATP are involved.This article is aimeed to review the protection concept,implementation method, protective effect and molecular mechanisms on cerebral ischemia with remote ischemia postconditioning.

Key words: Remote; Ischemia post conditioning; Cerebral ischemia; Progress

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)01-180-03

脑缺血是一种具有高致残率、高致死率和高复发率的临床急症。虽然 20 多年来人们对脑缺血损伤的保护研究很多,但真正能将脑缺血保护从基础研究应用到临床治疗的措施非常少。脑缺血性疾病是临床治疗领域的重点和难点,虽然迅速恢复缺血区域的血流灌注是减少脑组织梗死的有效途径,但是大量研究表明再灌注也可以造成致死性的脑组织损伤[1,2]。一些基础研究[3,4] 表明缺血预处理对大鼠脑缺血具有保护作用,然而由于脑缺血的不可预见性,研究者们逐渐将目标转向了缺血后处理,与缺血预处理对脑缺血的保护作用相对应,缺血后处理是在脑缺血后给予脑组织一个非损伤的缺血处理。但是由于脑组织本身对缺血较为敏感,很难控制缺血后处理的程度,因此远端缺血后处理(remote ischemia postconditioning, RIP)逐渐被应用到脑缺血的保护研究。本文主要就近几年对 RIP 对脑缺血保护的概念、实施方法、保护作用及分子机制做一综述。

作者简介:范宁宁(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:神经病理学,电话:13796820164,E-mail:greentea_nice@hotmail.com

△通讯作者:赵瑞波,E-mail:Zhaoruib221@sohu.com

(收稿日期:2013-03-06 接受日期:2013-03-28)

1 RIP 的概念

随着缺血预处理在心肌和脑的研究发展,2003 年 Zhao ZQ 等[5]利用犬的心肌缺血模型,第一次提出了缺血后处理的概念。缺血后处理(ischemia postconditioning,IPost)是指在一个持续时间较长的缺血期后,在再灌注前交替实施短时间的再灌注和停止再灌注后所产生的作用。RIP 是指在非缺血器官交替实施短时间的缺血和再灌注后对缺血器官所产生的作用。其概念是由中国第四军医大学的高峰于 1999 年首次提出的,而 RIP 现象最早则是由荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学心血管研究所的 Gho 和 Schoemaker 等于 1996 年所提出的[6]。

2 RIP 对脑缺血损伤的实施方法及保护作用

2.1 脑缺血即刻进行 RIP 的实施方法及保护作用

采用改良的 Zealong 方法制备大鼠脑缺血再灌注(middle cerebral artery occlusion,MCAO)模型,用雄性大鼠右侧颈外动脉永久性夹闭加颈内动脉临时夹闭 2 ,分离出大鼠单侧股动脉主干,在脑缺血即刻使用动脉夹夹闭股动脉 10 min 松开 10

min,重复 3 次,在 24 h 后,缺血脑组织 β-APP 的水平显著低于对照组，表明在脑缺血即刻实施 RIP 可能通过干预 β-APP 的水平,从而减少脑组织的损伤[7]。

2.2 脑缺血再灌注后进行 RIP 的实施方法及保护作用

2.2.1 **快速 RIP 的实施方法及保护作用** 快速 RIP 就是在脑缺血再灌注后即刻或 30 分钟内实施的 RIP。实验证明[8],用雄性大鼠左侧大脑中动脉永久性闭塞加上双侧颈总动脉临时性夹闭 30 min 制作脑缺血模型，放开双侧颈总动脉夹闭后立刻进行快速 RIP,左侧股动脉夹闭 15 min,放开 l5 min,一共进行 3 次,2d 后测量可以使脑梗死面积减少 67%。Pignataro 等的结果显示了在再灌注即刻给予肢体 5 分钟夹闭、5 分钟再灌,3 个循环的后处理,与对照组大鼠比较减少 38%的脑梗死面积,在再灌注后 10 min 进行 1 个循环的 10 分钟闭塞减少了 70%的脑梗死面积[9]。这些结果表明,快速 RIP 在局灶脑缺血后处理的模型中显示出了很强的保护作用。

2.2.2 **延迟 RIP 的实施方法及保护作用** 延迟 RIP 是脑缺血再灌注后数小时或数日实施 RIP。实验证明[10],用大鼠左脑中动脉永久性闭塞加双侧颈总动脉临时性夹闭 30 min 制作脑缺血模型,延迟 RIP 的方法是再灌注后 3~6 h,同侧股动脉 15 min 夹闭,15 min 开放,进行 6 个循环,结果延迟 RIP 能够减少脑梗死面积,提高神经功能评分,比再灌注后 6h 处理的干预效果更明显,实验还发现延迟 RIP 可以减轻组织型纤维蛋白溶酶原活化剂(t-PA)应用所致的脑缺血损伤加重。

3 RIP 对缺血性脑损伤保护作用的分子机制

3.1 氧自由基途径

细胞内大量的氧自由基生成可造成细胞膜和线粒体膜脂质过氧化,引起细胞水肿和线粒体损害。在肢体缺血后处理对脑缺血 / 再灌注过氧化损伤影响的研究中[11],研究者们发现,按 Longa 标准进行评分研究肢体缺血后处理对小鼠运动行为变化,运用 Western blotting 检测进行下肢缺血后处理的脑组织中丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)含量的变化,结果显示 RIP 可抑制小鼠脑缺血 / 再灌注过氧化损伤,并且改善小鼠的神经行为,其机制可能与 RIP 能够减少脑组织活性氧的生成和促进活性氧的清除有关。

3.2 神经传导途径

RIP 使局部的腺苷、缓激肽、NO 及神经肽类物质增高,通过激活传入神经通路作用于脑组织。神经传导途径在 RIP 中的作用已被证实[12],用神经节阻滞剂六烃季铵能够消除 RIP 的脑保护作用,在后处理的局部组织产生保护性物质后激活传入感受器神经,通过神经通路最终激活脑细胞受体达到对脑组织的保护作用。Ren 等[10]在 RIP 对脑缺血保护作用的实验中发现，神经节阻滞剂辣椒碱可以削弱下肢缺血后处理对局灶性脑缺血的保护作用,说明下肢缺血后处理可以通过神经传导途径将信息传递给已经发生缺血的脑组织。

3.3 蛋白质

3.3.1 **促进蛋白质的合成** 研究发现[13],在下肢缺血后处理对脑缺血保护作用的实验中,蛋白质合成抑制剂放线菌酮可以显著地削弱下肢缺血后处理对局灶性脑缺血的保护作用。因此可以推断,蛋白质的合成在脑缺血的恢复过程中也可能发挥着非常重要作用。

3.3.2 **抑制蛋白质的水解** 近期有研究[13]表明,淀粉样前体蛋白(β-amyloid precursor protein,β-APP) 广泛存在于全身组织细胞,以神经元和星形胶质细胞中含量较为丰富,正常情况下主要经非淀粉样蛋白生成途径水解,在脑损伤时以淀粉样蛋白生成途径水解产生 Aβ。Aβ 可以直接激活补体系统,通过补体经典途径和形成膜攻击复合体而产生神经毒性作用，导致再灌注损伤。APP 的神经毒性主要是通过异常水解产生的 Aβ 所激发[14],RIP 可通过降低大鼠脑缺血再灌注损伤后存在于神经元和神经胶质细胞中的淀粉样前体蛋白，从而减轻脑缺血组织的损伤。

3.4 内质网应激途径

内质网(endoplasmic reticulum,ER)内未折叠的蛋白积聚是一种非常严重的应激形式，称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)。ERS 有利于恢复细胞内环境稳态和维持细胞存活,但持续高强度的 ERS 会导致细胞凋亡[15]。为了恢复内质网功能并且减少需要在内质网腔内折叠和加工的蛋白质负荷,增加蛋白质折叠和加工的能力,在内质网内发生了未折叠蛋白反应 (unfolded protein response,UPR),UPR 主要是通过减少需要在内质网腔内折叠和加工的蛋白负荷,并且增加蛋白折叠和加工的能力来恢复内质网的功能[16]。ERS 严重时会引起内质网应激相关性凋亡,在 ER 功能缺陷的情况下激活遗传基因,一种是 GRP78,能使细胞抵抗应激状态;另一种是导致生长停滞和 DNA 损伤的基因 CHOP。RIP 对脑缺血的保护作用可能与减少皮质和基底节区的内质网应激诱导凋亡蛋白 CHOP 的含量有关系。在大鼠脑缺血模型中,在海马的 CA1 区发现 3d 后 CHOP 的表达增高,CHOP 阳性细胞内 TUNEL 染色呈阳性,表明 CHOP 可能导致 CA1 区神经元凋亡[17]。除了这种直接由 ERS 诱发的基因 CHOP 导致的细胞凋亡外,ER 和线粒体之间的相互作用已被确认,激活线粒体途径也可以促发脑缺血细胞的凋亡。Li[18]等在他们的研究中发现 ERS 除了能引起相关伴侣蛋白及转录调节因子的表达外，还激活了 BH3-only 基因家族中的 Bbc3/PUMA 基因的转录。Bbc3/PUMA 基因可诱导 BAX 的活化及细胞色素 C 从线粒体的释放,从而激活线粒体凋亡途径,线粒体是多种促细胞凋亡信号转导分子的靶点。

3.5 Akt 信号转导途径

Akt 信号转导途径是体内重要的细胞生存激酶途径之一。为了检测 Akt/Bax 和 ERK 是否对下肢缺血后处理的脑组织有保护作用,Zhou[19]等对小鼠进行下肢缺血后处理,10 分钟夹闭,10 分钟再灌注,4 次循环，在脑缺血 24 和 48 小时检测磷酸化 Akt,虽然 Akt 在脑缺血 24 和 48 小时后磷酸化显著地减少,但是在下肢缺血后处理组 Akt 的活性得到恢复。Western blotting 的结果证实下肢缺血后处理增高了 Akt 磷酸化水平;用体外激酶含量测定了 Akt 的活性,发现下肢缺血后处理能使 Akt 的活性增强。Akt 是 PI3K 重要的下游底物,Akt 磷酸化是 PI3K 活化的结果,使用 PI3K 的抑制剂渥曼青霉素,可以抑制 PI3K 增加,可以使下肢缺血后处理的保护作用减弱,表明 RIP 对脑缺血的保护作用可能与 PI3K/Akt 通路的活化密切相关[20]。

3.6 线粒体途径

线粒体通透性的转换是反映线粒体功能及完整性非常重

要的指标。线粒体的改变导致细胞死亡有三种机制[21]:(l)电子传递、氧化磷酸化和 ATP 产生的破坏;(2)释放如细胞色素 C 等促凋亡因子;(3)改变细胞的氧化还原能力。线粒体内膜上通透性转化孔的非特异性开放将导致膜电位的瓦解,线粒体内呼吸链的解偶联,细胞色素 C 及其他促凋亡因子的释放导致细胞凋亡。实验证明[22,23],RIP 对脑缺血有明显的保护作用,但其保护作用有时间依赖性,其机制可能与抑制线粒体的通透性转换孔开放有关系，与其增加 SOD、Na^{+}/ K^{+}-ATP 酶、Ca^{2+}-ATP 酶和 GSH-Px 的活性有关。

3.7 mitoKATP 途径

线粒体 ATP 敏感性钾通道 (mitochondrial ATP sensitive potassium channel,mitoKATP) 是内源性活性物质。参照 Zhao 等人的方法[25]建立下肢缺血后处理模型,分离大鼠股动脉,在大鼠脑缺血 / 再灌注的同时,立即用微动脉夹夹闭单侧或双侧股动脉使其夹闭 10 min,松开 10 min,循环 3 次即完成下肢缺血后处理。mitoKATP 阻断剂 5HD 能阻断下肢缺血后处理的脑保护作用,表明 mito KATP 可能参与了下肢缺血后处理在脑缺血 / 再灌注损伤中的脑保护作用。

3.8 阿片受体途径

阿片受体在脑内分布广泛，在双侧后肢进行短暂的缺血 / 再灌注循环后发现，血浆强啡肽水平在 2 h 内显著地增高,到 12 和 24 h 时恢复正常[26]。而阿片受体的特异性拮抗剂 nor-BNI 可消除下肢缺血后处理对抗大鼠局灶性脑缺血 / 再灌注损伤的保护作用。表明阿片受体可能参与了下肢缺血后处理的脑保护作用,但其作用时间比较短(12h 以内)。

4 总结

综上所述,RIP 是一种全新的脑保护方法，可实施于对缺氧缺血极其敏感的脑组织，并且可在脑缺血事件发生后实施，因其只作用在非重要器官,所以具有非常重要的临床价值。但本文仅就近期 RIP 对脑缺血保护的研究进展进行了总结和概述，而目前 RIP 对脑缺血保护作用的研究尚处于实验探索阶段,还有许多问题需要解决,如 RIP 模型的完善、RIP 时间窗的确定、RIP 具体机制的研究等。深入研究 RIP 将为脑缺血的临床保护带来重要的突破。

参考文献(References)

[1] Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Cardiovasc Res, 1999, 43: 860-878

[2] Piper HM, Meuter K,Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia reperfusion injury[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75: 644-648

[3] Durukan A, Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance-:a window into endogenous gearing for cerebroprotection [J]. Exp Transl Stroke Med, 2010, 2(1): 2

[4] Yannopoulos F S, M kel T, Niemel E, et al . Improved cerebral recovery from hypothermic circulatory arrest after remote ischemic preconditioning[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(1): 182-188

[5] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion:comparison with ischemic preconditioning [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285: H579-88

[6] Gho BC, Schoemaker RG, Vanden Doel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue[J]. Circulation, 1996, 94: 2193-2200

[7] 闫峰, 刘向荣. 远隔后适应对大鼠脑组织中淀粉样前体蛋白表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(4): 1006-7795
Yan Fen, Liu Xiang-rong. The influence of amyloid precursor protein express on brain tissues in rats with remote postconditioning[J]. Journal of Capital Medical University, 2011, 32(4): 1006-7795

[8] Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats[J]. Brain Res, 2009, 1288:88-94

[9] Pignataro G, Meller R Inoue K. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke:isehemic postconditioning [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28: 232-241

[10] Ren C, Gao X, Niu N, et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats[J]. PLoS ONE, 2008, 3(12): e3851

[11] Zhao Jin, Zhan Shi-di, Huang Lei, et al. The effect of limb ischemic postconditioning on peroxidation of injury induced by cerebral ischemia-reperfusion[J]. Bengbu Med Coll, 2011, 36(6): 1000-2200

[12] Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, et al. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKC-isoform[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55: 583-589

[13] Yan Feng, Liu Xiang-rong, Zhang Ying, et al. The effects of remote ischemic post-conditioning on expression of amyloid precursor protein in rats following cerebral ischemia and reperfusion [J]. Journal of Capital Medical University, 2011, 32(4):1006-1095

[14] Nihashi T, Inao S, Kajita Y, et al. Expression and distribution of beta amyloid precursor protein and beta amyloid peptide in reactive astrocytes after transient middle cerebral artery occlusion [J]. Acta Neurochir (Wien), 2001, 143(3): 287-295

[15] Xu C, B ailly-Maitre B, Reed J C. Endoplasmic reticulum stress:cell life and death decisions[J]. J C lin Invest, 2005, 115(6): 2656-2664

[16] Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to Physiological roles of the Unfolded Protein Response[J]. Cell Death and Differentiation, 2006, 13: 374-384

[17] Oida Y, Shimazawa M, Imaizumiet K, et al. Involvement of endoplasmic retieulum stress in the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil[J]. Cellular neuroscience, 2008, 151:111-119

[18] Li J, Lee B, Lee A S. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis:multiple pathways and aetivationon P53-up-regulated modulator of apoptosis(PUMA) and NOXA by P53[J]. Biol Chem, 2006, 281: 7260-7270

[19] Hong S J, Dawson T M, Dawson V L. Nuclear and mitoehondrial conversations in cell death:PARP-1 and AIF singnaling [J]. Trends Pharmacol Sci, 2004, 25: 259-264

[20] Yilin Zhou, 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, 2: 439-444

[21] Wang JK, Yu LN, Zhang FJ, et al. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K / Akt pathway[J]. Brain Res, 2010, 1357: 142 -151

（下转第 51 页）

参考文献(References)

[1] Majowicz S E, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50: 882-889

[2] Feasey N A, Dougan G, Kingsley R A, et al. Invasive non-typhoidal Salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa [J]. Lancet, 2012, 379: 2489-2499

[3] Dechet A M, Scallan E, Gensheimer K, et al. Outbreak of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype typhimurium definitive type 104 infection linked to commercial ground beef, northeastern United States, 2003-2004[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(6): 747-752

[4] Popat R, Crusz S A, Messina M, et al. Quorum-sensing and cheating in bacterial biofilms[J]. Proc Biol Sci, 2012, 279: 4765-4771

[5] Vestby L K, Møretrø T, Langsrud S, et al. Biofilm forming abilities of Salmonella are correlated with persistence in fish meal-and feed factories[J]. BMC Vet Res, 2009, 5: 20

[6] Prouty A M and Gunn J S. Comparative analysis of Salmonella enterica serovar typhimurium biofilm formation on gallstones and on glass [J]. Infect and Immun, 2003, 71: 7154-7158

[7] Moretro T, Vestby L K, Nesse L L, et al. Evaluation of efficacy of disinfectants against Salmonella from the feed industry [J]. J Appl Microbiol, 2009, 106(3): 1005-1012

[8] Ghigo J M. Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development[J]. Nature, 2001, 412: 442-445

[9] D' Alvise P W, Sjøholm O R, Yankelevich T, et al. Tol plasmid carriage enhances biofilm formation and increases extracellular DNA content in Pseudomonas putida KT2440 [J]. FEMS microbiol Lett, 2010, 312: 84-92

[10] Gulig P A, Curtiss R 3rd. Cloning and transposon insertion mutagenesis of virulence genes of the 100-kilobase plasmid of Salmonella typhimurium[J]. Infect Immun, 1988, 56(12): 3262-3271

[11] Crawford R W, Gibson D L, Kay W W, et al. Identification of a bile-induced expolysaccharide required for Salmonella biofilm formation on gallstone surfaces[J]. Infect and Immun, 2008, 76(11): 5341-5349

[12] Ma L, Zhang G and Doyle M P. Green fluorescent protein labeling of Listeria, Salmonella and Escherichia coli O157:H7 for safety-related studies[J]. PLoS One, 2011, 6: e18083

[13] Heydorn A, Nielsen A T, Hentzer M, et al. Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT[J]. Microbiology, 2000, 146: 2395-2407

[14] Ledeboer N A, Frye J G, McClelland M, et al. Salmonella enterica serovar typhimurium requires the Lpf, Pef, and Tafi fimbriae for biofilm formation on HEp-2 tissue culture cells and chicken intestinal epithelium[J]. Infect Immun, 2006, 74(6): 3156-3169

[15] Hamilton S, Bongaerts R J, Mulholland F, et al. The transcriptional programme of Salmonella enterica serovar Typhimurium reveals a key role for tryptophan metabolism in biofilms [J]. BMC Genomics, 2009, 10: 599

[16] Crull K, Rohde M, Westphal K, et al. Biofilm formation by Salmonella enterica serovar typhimurium colonizing solid tumours [J]. Cell Microbiol, 2011, 13(8): 1223-1233

[17] Steenackers H, Hermans K, Vanderleyden J, et al. Salmonella biofilms: an overview on occurrence, structure, regulation and eradication [J]. Food Research International, 2012, 45(2): 502-531

[18] Stepanović S, Cirković I, Ranin L, et al. Biofilm formation by Salmonella spp. and Listeria monocytogenes on plastic surface[J]. Lett Appl Microbiol, 2004, 38: 428-432

[19] Jung J H, Choi N Y, Lee S Y. Bifilm formation and exopolysaccharide (EPS) production by Cronobacter sakazakii depending on environmental conditions[J]. Food Microbiol, 2013, 34(1): 70-80

[20] Solano C, Sesma B, Alvarez M, et al. Discrimination of strains of Salmonella entertidis with differing levels of virulence by an in vitro glass adherence test[J]. J Clin Microbiol, 1998, 36: 674-678

[21] Wagner C, Hensel M. Adhesive mechanisms of Salmonella enterica [J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 715: 17-34

[22] Austin J W, Sanders G, Kay W W, et al. Thin aggregative fimbriae enhance Salmonella enteritidis biofilm formation[J]. FEMS Microbiol Lett, 1998, 162: 295-301

(上接第 182 页)

[22] Li Fu-qiang, Bai Hong-ying, Lou Ji-yu, et al. Postconditioning attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition [J]. Apoplexy and Nervous Diseases, 2011, 28(9): 1003-2754

[23] Li Yan, Wang Cui-lan, Lu Ying-yun. Effects of limbs ischemic post-conditioning on mitochondria structure and function after cerebral ischemic reperfusion in diabetic rats[J]. Clin Neurol, 2009, 22(1): 1004-1648

[24] Zhao H G, Li W B, Liu H Q, et al. Limb ischemic preconditioning decreases hippocampal ischemia/reperfusion injuries in rats [J]. Chin J Appl Physiol, 2004, 20(1): 50-53

[25] Shen Jia, Sun li na, et al. mito KATP and opioid receptor mediate the neuroprotectice effect of limb ischemic postconditioning on rat brain ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Appl Physiol, 2009, 25(3):1000-6834