

远端缺血后适应在缺血性脑卒中的研究进展

周 妍¹, 刘展会^{2*}, 张西安², 皇甫慧源², 刘立承²

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安市第九医院神经外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月9日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月11日

摘 要

缺血性脑卒中发病率高、致残率高、死亡率高, 是一种严重影响人类身体健康的疾病。远端缺血后适应是一种新颖的干预手段, 因其易操作, 安全性高, 为缺血性脑卒中提供治疗新思路。本文对远端缺血后适应在缺血性脑卒中的研究进展进行综述, 包括其概念、作用机制以及相关研究现状, 并对存在的问题进行分析, 展望未来发展方向, 以期缺血性脑卒中的治疗提供新的思路 and 理论借鉴。

关键词

远端缺血后适应, 缺血性脑卒中, 研究进展

Research Progress on Remote Ischemic Postconditioning in Ischemic Stroke

Yan Zhou¹, Zhanhui Liu^{2*}, Xi'an Zhang², Huiyuan Huangfu², Licheng Liu²

¹Department of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurosurgery, Xi'an No. 9 Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 9th, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 11th, 2025

Abstract

Ischemic stroke, characterized by its high incidence, disability, and mortality rates, is a disease that severely jeopardizes human health. Remote ischemic postconditioning (RIPC), as a novel intervention strategy, offers new therapeutic approaches for ischemic stroke due to its ease of operation and high safety profile. This review summarizes recent advances in RIPC research for ischemic stroke, including its concept, mechanisms of action, and current research status, analyzes existing challenges, and explores future directions, aiming to provide novel insights and theoretical founda-

*通讯作者。

文章引用: 周妍, 刘展会, 张西安, 皇甫慧源, 刘立承. 远端缺血后适应在缺血性脑卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 675-679. DOI: 10.12677/acm.2025.1572039

tions for the treatment of ischemic stroke.

Keywords

Remote Ischemic Postconditioning, Ischemic Stroke, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中是指供应大脑的血管(如颈动脉、椎动脉等)狭窄或闭塞,使脑组织缺血缺氧、组织坏死,进而引起一系列神经功能缺损临床症状,是脑血管病中最常见的类型,约占全部脑卒中的 60%~80% [1]。其发病率呈世界性上升趋势,给社会及家庭带来了沉重负担。虽然目前有许多治疗方法,如静脉溶栓及血管内介入治疗等,但这些治疗方式都具有严格的时间限制(如溶栓的时间窗口在 4~6 小时) [2],绝大多数病人都不能在有效的时间内进行治疗。而延迟再通会引起大量有害产物,如自由基的增多,加重脑损伤,危害患者生命并遗留严重神经功能障碍,预后差[3]。因此迫切寻找一种安全有效的辅助治疗手段。远端缺血后适应通过肢体等远端器官的短暂缺血,激活机体的保护性反应,减少脑缺血损伤,有利于神经功能的预后,是一种内源性的保护性反应[4] [5]。近年来,远端缺血后适应在缺血性脑卒中的研究取得了较大的进展,为临床提供了理论支持。

2. 远端缺血后适应的概念

远端缺血后适应(Remote Ischemic Postconditioning, RIPC)指在某个器官发生了缺血再灌注损害后,对该器官相距较远的其他组织或器官(如肢体)进行短暂、重复的缺血-再灌注刺激,以减轻或抵消该器官(如大脑)的缺血再灌注损伤。而这种保护作用并不是作用于受损器官上,而是通过机体自身信号传递系统和释放内源性保护而发挥作用的。早在 1986 年 Murry 等[6]报道,在犬实验中,冠状动脉缺血再灌注后,对后肢进行短暂性缺血刺激能够降低心肌梗死面积。此后, RIPC 在多个器官系统中得到了研究和证实,包括脑、心、肾、肝等[7] [8]。在缺血性脑卒中领域, RIPC 通常是指在急性缺血性脑卒中发生后,对双上肢或双下肢进行短暂的缺血刺激,以减轻脑缺血再灌注损伤,促进神经功能恢复。

3. 远端缺血后适应的作用机制

RIPC 的作用机制颇为复杂,至今尚未完全阐明,但已有多项研究提示可能与多种信号通路及细胞机制有关。可能为以下作用机制。

1) 体液调节途径:在短暂缺血后, RIPC 会刺激机体产生腺苷、缓激肽、一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等内源性保护物质,经血液循环到达脑组织缺血区,从而发挥作用。如腺苷可经激活腺苷受体作用于神经元,抑制神经元的兴奋性,减少神经递质释放,减轻神经元损害;缓激肽经激活蛋白激酶 C(PKC)等信号通路,促进血管扩张,增加脑部血流量;NO 可调节血管紧张状态、抑制血小板聚集和白细胞黏附,减轻炎症反应[9]; VEGF、BDNF 可促进神经干细胞增殖、分化和迁移,促进血管新生及神经修复,改善神经功能。

2) 免疫调节作用:脑缺血再灌注损伤可激活机体免疫炎症反应,导致炎症因子表达和释放、炎症细

胞浸润,进一步加重脑组织损伤。RIPC 可以通过调节机体免疫状态产生抗炎作用。一方面可以减少外周血液中炎症细胞(如中性粒细胞、单核细胞等)活化及黏附、减少炎症细胞浸润缺血性脑组织[10];另一方面,RIPC 可以调节炎症因子的表达和释放,使促炎因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 等)的水平降低,抗炎因子(如白细胞介素-10 等)的水平升高,减少炎症反应引起的脑组织损伤[11],并调节免疫细胞的功能,增强机体免疫防御、保护神经功能。

3) 调节细胞自噬与凋亡:细胞自噬与细胞凋亡是细胞内两个重要的死亡途径,对脑缺血再灌注损伤有重要作用。RIPC 通过调节细胞自噬及凋亡相关蛋白的表达来调节细胞存活与死亡。研究显示,RIPC 能诱导细胞自噬[12],使破坏的细胞器和蛋白质聚合体消除,使细胞内环境保持稳定,细胞破坏程度降低;RIPC 还能抑制细胞凋亡,通过调节表达与凋亡相关蛋白及其活性(Bcl-2、BAX 等) [13],达到保护脑组织的作用,减少神经元凋亡。

4. 远端缺血后适应在缺血性脑卒中动物实验的研究

在缺血性脑卒中动物模型中,远端缺血后适应已被广泛研究,并展现出显著的神经保护作用。大多数研究以脑中动脉闭塞(molar artery occlusion, MAO)动物模型来模拟缺血性脑卒中,通过对动物的肢体(如后肢、前肢等)进行不同时间和方式的缺血-再灌注处理,观察 RIPC 对脑损伤的作用。

多数研究结果表明 RIPC 可有效缩小脑梗死体积,减轻脑水肿,提高神经功能评分。美国学者 Murry [6][14]早在 1986 年,通过结扎犬的冠状动脉前降支建立心肌梗死模型,对后肢进行短暂性缺血刺激,首次证实了反复短暂缺血/再灌注可使心肌组织对随后的缺血产生耐受性,减轻缺血再灌注损伤,这种现象被称作缺血预处理。此发现引起了众多心脑血管方向学者的关注,为缺血预适应技术的发展奠定了基进行了缺血预处理实验。Zhao [7]等国内学者于 2006 首次将缺血后适应应用于大脑研究中,建立大鼠脑梗死模型,对其进行双侧颈总动脉的短暂夹闭及再通循环,结果显示脑梗死面积较前明显缩小,首次证实了缺血后适应可以诱发机体的自我保护能力,减轻脑的缺血损伤。Kerendi [15]等研究发现在缺血再灌注前实施短时间的肾脏缺血再灌注能够明显减少实验鼠的心肌梗死范围,并提出了远程缺血后处理的概念,2009 年,Ren 等[14]首次把肢体远隔缺血后适应用于脑保护,通过建立大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型实验,证明了肢体缺血后处理可以缩小脑梗死面积。

5. 远端缺血后适应的临床应用

1) 治疗时机:近年来 RIPC 在临床实践中的认可度不断提升,部分学者已开始将 RIPC 用于临床治疗,并评估其临床意义[16],目前有关 RIPC 治疗缺血性脑卒中的最适时间窗口仍不清楚,选择治疗时机是影响急性缺血性脑卒中疗效的关键因素之一。有研究报道,缺血性脑卒中发病 72 h 内进行 RIPC 可获得相对理想的治疗效果[17],并表明 RIPC 可能通过增加脑血流量以改善脑灌注的保护机制来改善神经功能恢复;Englandetal.研究表明[18],发病后 24 h 内实施 RIPC 可有效改善神经系统预后,降低血管事件的发生率,显著提高了 NIHSS 评分,并减少 90 天内的血管事件,部分学者认为发病后 24 h 内实施 RIPC,最终梗死面积或临床结果没有显著改善[19],可能是因为个体差异、纳入样本量多少等原因造成的结果偏倚。基于上述研究,大多数试验证明,RIPC 疗法无论是在缺血性脑卒中患者发病后 24H、48H、72H 内接受 RIPC 都是安全有效的,RIPC 可以在不同的时间窗口在缺血性脑卒中中发挥保护作用。

2) 治疗手段及参数:RIPC 的治疗手段主要为采用血压计袖带或缺血适应训练仪对上肢或下肢进行加压产生肢体短暂缺血,再进行放松,如此反复,通常操作步骤为:将袖带压力增至收缩压以上 20~30 mmHg,维持 5 min 后放气,再休息 3 min,形成一个循环,每次治疗循环为 5 个循环,每日治疗 1~2 次[20]。不同研究治疗的方法和参数有差别,治疗的效果也可能不同,对治疗方法、方法参数应进一步优化。

3) 临床结局：多项临床研究已经证实了 RIPC 在缺血性脑卒中治疗中的有效性。2018 年，一项中国研究[21]招募了 30 名接受静脉溶栓的缺血性脑卒中患者，并以 1:1 的方式将他们随机分为两组，并给予其中一组 RIPC 联合治疗，试验结果证明 RIPC+静脉溶栓联合治疗组较单纯静脉溶栓组在神经功能恢复、预后上更优；还有其它的一些研究也表明 RIPC 能改善缺血性脑卒中脑血流灌注，减少脑梗死体积，降低缺血性卒中的复发风险，改善认知等功能等[20] [22]-[24]；但也有部分研究表明 RIPC 不能达到以上治疗效果，可能是由于样本量小、RIPC 治疗方法不同或患者存在个体差异等原因所致。

4) 安全性与耐受性：RIPC 为无创物理方法，整体上安全性与耐受性较好，绝大多数接受 RIPC 治疗的患者无明显不良反应，仅有少数患者存在局部皮肤疼痛、麻木、淤斑等不适症状，但基本可自愈。实际的临床使用过程中需要排除以下情况：① 上肢软组织损伤；② 肢体畸形；③ 血管损伤；④ 锁骨下动脉严重狭窄($\geq 70\%$)；⑤ 下肢血管疾病；⑥ 踝肱指数 ≤ 0.7 ；⑦ 深静脉血栓；⑧ 外周血管疾病；⑨ 合并周围神经疾病等，尤其对于急性缺血性卒中的患者要对其做是否适合行 RIPC 治疗的评价，以保证患者安全。

6. 小结及展望

远端缺血后适应作为一种新的干预措施，与传统的治疗相比，RIPC 处理在不损伤脑组织的同时，能改善缺血性脑卒中脑血流灌注，减少脑梗死体积，降低缺血性卒中的复发风险，改善认知功能等。其无创、安全、经济便捷、易于操作、不受场地限制等特点，使其在脑梗死患者诊治中具有重要发展前景。然而，RIC 的临床应用和基础研究仍处于初步研究阶段，如 RIPC 缺血-灌注的最佳应用时间和周期以及具体作用机制仍有待进一步探索。预计未来将在全球范围内报道更多高质量、大样本、多中心实验研究，进而可以为缺血性脑卒中的患者提供一个安全、有效、便捷的临床治疗新手段，改善患者的预后及生活质量。希望未来的研究能够形成多学科协作的模式，运用各种研究手段和技术多方位共同推动对远端缺血后适应在缺血性脑卒中领域的应用。

参考文献

- [1] 王露露, 张灿飞, 富奇志. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后促进神经功能改善的治疗研究现状[J]. 华西医学, 2025, 40(5): 798-804.
- [2] Chugh, C. (2019) Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23, S140-S146.
- [3] Lin, L., Wang, X. and Yu, Z. (2016) Ischemia-Reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*, 5, Article 213. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000213>
- [4] 赵文博, 李思颖, 吉训明.《远隔缺血适应防治缺血性脑血管病中国专家共识》解读[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(9): 585-589.
- [5] Zhao, W., Jiang, F., Li, S., Liu, G., Wu, C., Wang, Y., et al. (2021) Safety and Efficacy of Remote Ischemic Conditioning for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *International Journal of Stroke*, 17, 425-433. <https://doi.org/10.1177/17474930211006580>
- [6] Murry, C.E., Jennings, R.B. and Reimer, K.A. (1986) Preconditioning with Ischemia: A Delay of Lethal Cell Injury in Ischemic Myocardium. *Circulation*, 74, 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
- [7] Zhao, H., Sapolsky, R.M. and Steinberg, G.K. (2006) Interrupting Reperfusion as a Stroke Therapy: Ischemic Postconditioning Reduces Infarct Size after Focal Ischemia in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26, 1114-1121. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600348>
- [8] Hardt, J.L.S., Pohlmann, P., Reissfelder, C. and Rahbari, N.N. (2024) Remote Ischemic Preconditioning for Reduction of Ischemia-Reperfusion Injury after Hepatectomy: A Randomized Sham-Controlled Trial. *Surgery*, 175, 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.09.042>
- [9] Hess, D.C., Hoda, M.N. and Khan, M.B. (2016) Humoral Mediators of Remote Ischemic Conditioning: Important Role of eNOS/NO/Nitrite. In: Applegate, R., Chen, G., Feng, H. and Zhang, J., Eds., *Acta Neurochirurgica Supplement*, Springer

- International Publishing, 45-48. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18497-5_8
- [10] Xu, Y., Xue, H., Zhao, P., Yang, Y., Ji, G., Yu, W., *et al.* (2016) Isoflurane Postconditioning Induces Concentration-And Timing-Dependent Neuroprotection Partly Mediated by the GluR2 AMPA Receptor in Neonatal Rats after Brain Hypoxia-Ischemia. *Journal of Anesthesia*, **30**, 427-436. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2132-7>
 - [11] Pignataro, G., Esposito, E., Sirabella, R., Vinciguerra, A., Cuomo, O., Di Renzo, G., *et al.* (2013) nNOS and p-Erk Involvement in the Neuroprotection Exerted by Remote Postconditioning in Rats Subjected to Transient Middle Cerebral Artery Occlusion. *Neurobiology of Disease*, **54**, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.02.008>
 - [12] Qi, Z., Dong, W., Shi, W., *et al.* (2015) Bcl-2 Phosphorylation Trig Gers Autophagy Switch and Reduces Mitochondrial Damage in Limb Remote Ischemic Conditioned Rats after Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*, **6**, 198-206.
 - [13] 程傲冰. 远端缺血后处理通过抑制自噬减轻新生大鼠脑缺氧缺血损伤的机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
 - [14] Ren, C., Yan, Z., Wei, D., Gao, X., Chen, X. and Zhao, H. (2009) Limb Remote Ischemic Postconditioning Protects against Focal Ischemia in Rats. *Brain Research*, **1288**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.029>
 - [15] Kerendi, F., Kin, H., Halkos, M.E., Jiang, R., Zatta, A.J., Zhao, Z.-Q., *et al.* (2005) Remote Postconditioning. *Basic Research in Cardiology*, **100**, 404-412. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0539-2>
 - [16] Santos-García, D., Blanco, M., Serena, J., Rodríguez-Yáñez, M., Leira, R. and Castillo, J. (2011) Impaired Brachial Flow-Mediated Dilation Is a Predictor of a New-Onset Vascular Event after Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **32**, 155-162. <https://doi.org/10.1159/000328651>
 - [17] li, Y., Liang, K., Zhang, L., Pan, R., Hu, Y. and Zhao, J. (2020) Remote Ischemic Post-Conditioning May Improve Post-Stroke Cognitive Impairment: A Pilot Single Center Randomized Controlled Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article 105217. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105217>
 - [18] England, T.J., Hedstrom, A., O'Sullivan, S., Donnelly, R., Barrett, D.A., Sarmad, S., *et al.* (2017) RECAST (Remote Ischemic Conditioning after Stroke Trial): A Pilot Randomized Placebo Controlled Phase II Trial in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **48**, 1412-1415. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016429>
 - [19] Landman, T.R., Schoon, Y., Warlé, M.C., Meijer, F.J., Leeuw, F.D. and Thijssen, D.H. (2022) The Effect of Repeated Remote Ischemic Postconditioning after an Ischemic Stroke (REPOST): A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Stroke*, **18**, 296-303. <https://doi.org/10.1177/17474930221104710>
 - [20] Hougaard, K.D., Hjort, N., Zeidler, D., Sørensen, L., Nørgaard, A., Hansen, T.M., *et al.* (2014) Remote Ischemic Perconditioning as an Adjunct Therapy to Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Randomized Trial. *Stroke*, **45**, 159-167. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001346>
 - [21] Costa, J.F., Fontes-Carvalho, R. and Leite-Moreira, A.F. (2013) Pré-condicionamento isquémico remoto do miocárdio: dos mecanismos fisiopatológicos à aplicação na prática clínica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **32**, 893-904. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.02.012>
 - [22] Meng, R., Asmaro, K., Meng, L., Liu, Y., Ma, C., Xi, C., *et al.* (2012) Upper Limb Ischemic Preconditioning Prevents Recurrent Stroke in Intracranial Arterial Stenosis. *Neurology*, **79**, 1853-1861. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318271f76a>
 - [23] Meng, R., Ding, Y., Asmaro, K., Brogan, D., Meng, L., Sui, M., *et al.* (2015) Ischemic Conditioning Is Safe and Effective for Octo- and Nonagenarians in Stroke Prevention and Treatment. *Neurotherapeutics*, **12**, 667-677. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0358-6>
 - [24] Zhao, W., Zhang, J., Sadowsky, M.G., Meng, R., Ding, Y. and Ji, X. (2017) Remote Ischaemic Conditioning for Preventing and Treating Ischaemic Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 7, CD012503. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012503>