

远程缺血预处理对脊髓缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

The protection of remote ischemic preconditioning after spinal cord ischemic reperfusion injury

曾金芳, 罗振中

(南昌大学第二附属医院麻醉科 330006 南昌市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.02.18

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-02-0181-04

近年来, 需要术中阻断胸腹主动脉的外科手术大大增加, 由此引起的脊髓缺血性损伤会导致脊髓功能障碍, 甚至截瘫^[1]; 脊髓慢性压迫性疾病如颈椎病、椎管狭窄症、后纵韧带骨化症等在行减压手术后可发生脊髓损伤, 即脊髓缺血再灌注损伤 (spinal cord ischemic reperfusion injury, SCIRI)。对脊髓损伤目前尚缺乏确切有效的治疗方法, 预防脊髓损伤和阻止脊髓继发性损伤是目前研究的重点。远程缺血预处理 (remote ischemic preconditioning, RIPC) 是指一个器官或组织经短暂缺血再灌注处理后通过释放生化信使到循环中或激活神经通路而对远隔器官产生保护作用。1997 年, Matsuyama 等^[2]首先报道了脊髓 RIPC 对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用, 目前已成为脊髓缺血再灌注损伤研究的热点。现就 RIPC 对脊髓缺血再灌注损伤保护作用的研究进展综述如下。

1 RIPC 及其分类

缺血预处理是指对组织或者器官给予短暂缺血可对随后的长时间缺血损伤产生保护作用。尽管这种直接的缺血预处理能减少器官的缺血再灌注损伤, 但是这种缺血预处理直接阻断靶器官血流, 对靶器官有直接的刺激作用, 会引起不可预测的损害。RIPC 是一种创新, 通过生化信号或者神经旁路的启动, 引发具有保护功能的信号释放, 对靶器官产生保护作用而不引起直接的刺激。Gurcun 等^[3]的研究显示, RIPC 可以起到与直接缺血预处理相同的脊髓保护作用, 表现为 RIPC 组的血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和丙二醛 (MDA) 水平与直接缺血预处理组相比有明显的降低, 这样就能减少甚至避免直接处理靶器官后引发的不可预测的损伤。RIPC 可分为有创 RIPC (invasive remote ischemic preconditioning) 和无创 RIPC (noninvasive remote ischemic preconditioning)。

1.1 有创 RIPC

有创 RIPC 也就是对远离靶器官的组织或器官的血管行短暂的缺血再灌注。目前多采用解剖并结扎远离靶器官动脉短暂阻断血流如髂总动脉、股动脉和肾动脉等方法来实现。Dong 等^[4]在采用腹主动脉阻断法制作鼠脊髓缺血再灌注损伤模型时行结扎双侧股动脉 2 个 10min 循环的有创 RIPC, 证实可减轻脊髓组织损害, 改善神经功能。Gurcun 等^[3]采用腹主动脉阻断法的脊髓缺血再灌注损伤模型, 在缺血前对兔左肾动脉实施 2 次 5min 缺血 15min 再灌注作为 RIPC 刺激, 发现可明显减轻再灌注 24h、48h 脊髓缺血再灌注损伤。但这种有创的 RIPC 刺激是否对阻断血管供应的器官产生直接的损伤目前并未见有文献报道。

虽然对这些器官的预处理方法在动物模型中均能证明有效, 但都很少应用于临床。因为这些预处理不仅是有创伤的, 需要另外增加切口, 可操作性差, 而且反复钳夹血管会引起血管损伤, 增加患者术后感染等并发症, 也增加住院时间和住院费用, 患者以及家属难于接受。

1.2 无创 RIPC

无创 RIPC 方法, 特别是止血带法的肢体无创缺血预处理, 因为无创伤且操作简便, 克服了经典直接缺血预处理所带来的临床可操作性差等缺点, 为临床应用提供了条件, 具有潜在的临床实用价值, 尤其在缺血性心、脑血管疾病的防治和器官移植方面发挥积极作用。目前大都采用止血带法, 此法虽不能完全阻断血流, 但其输入量只有正常的 1%, 流出量只有 0.2%。

目前主要有两种实施方案^[5]: 其一是多频次短时间阻断; 其二是单次长时间阻断, 即 10min 阻断后继以 30min 再灌注。RIPC 方案中 5~10min 的缺血时间已经公认有效, 但是再灌注时间长短是否和腺苷等介质的释出量相关并进而影响预处理效果值得进一步研究。

熊利泽等^[6]采用肾下腹主动脉阻断的方法制作脊髓缺血再灌注损伤模型, RIPC 组在缺血前采用止血带对兔双后肢短暂缺血 2 次 (充气式压力止血带环扎双后肢, 压力 26.6kPa, 阻断 10min, 松开 10min, 再阻断 10min), 最后一次缺血后再灌注 30min 后, 阻断肾下腹主动脉 20min,

第一作者简介: 女 (1987-), 医学硕士, 研究方向: 临床麻醉

电话: (0791)86299131 E-mail: crzjf@126.com

通讯作者: 罗振中 E-mail: luozhenzhong@163.com

制作兔脊髓缺血模型, 对照组动物不进行双后肢短暂缺血, 其余同 RIPC 组, 结果 RIPC 组神经功能评分在各时间点均明显高于对照组, 与对照组相比, RIPC 组脊髓前角正常神经细胞数明显增多, 且神经功能评分与脊髓前角正常神经细胞计数之间有显著相关性, 说明 RIPC 对兔脊髓缺血再灌注损伤有显著的保护作用。刘郑生等^[7]采用兔颈髓慢性压迫法制作脊髓慢性缺血再灌注损伤模型, 缺血再灌注组仅暴露腹主动脉, 并以双动脉夹阻断血流 40min, 以造成腰段脊髓缺血, 预处理组在阻断前使用止血带对后肢实施 4 次 5min 缺血 10min 再灌注, 结果预处理组于再灌注 8h 后神经功能评分明显好于缺血再灌注组。预处理组再灌注 8h 后脊髓组织丙二醛含量显著低于缺血再灌注组; 两组再灌注后脊髓血流均显著下降, 但预处理组优于缺血再灌注组; 病理学检查显示缺血再灌注组神经元呈缺血改变, 白质水肿、脱髓鞘; 预处理组病理改变轻微, 说明无创 RIPC 对脊髓慢性缺血后的再灌注损伤同样具有明显保护作用。王俊生等^[8]在制作脊髓急性缺血再灌注损伤模型时, 实验组使用止血带对兔左下肢实施 4 次 5min 缺血 10min 再灌注, 可明显减轻肾下腹主动脉阻闭 40min 引起的组织病理变化和神经功能缺陷, 说明其对急性脊髓缺血后再灌注损伤也起到了保护作用。最近 Selimoglu 等^[9]在大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型中, 假手术组仅开腹, 缺血组阻断腹主动脉 20min, 预处理组在阻断腹主动脉前对鼠的右后肢实施 3 次 10min 缺血 10min 再灌注作为 RIPC 刺激, 发现预处理组在术后 24h 和 48h 的神经功能评分比假手术组和缺血组要高, 且有 7 只大鼠表达热休克蛋白 (HSP70), 而缺血组只有 2 只表达 HSP70, 说明 RIPC 对脊髓有保护作用, 且可能机制是通过增加热休克蛋白 (HSP70) 的表达。这种无创 RIPC 对脊髓的保护作用不仅在动物模型上得到证实, 在临床上也有研究。2010 年 Hu 等^[10]在脊髓型颈椎病患者行前路减压术时, 麻醉诱导后对照组患者绑充气式止血带不充气, 直接行手术, 观察组在手术前绑充气式止血带 (压力 200mmHg) 在右上肢实施 3 次 5min 缺血 5min 再灌注处理, 发现观察组术后 1d 和 6h 的血清 S-100B 值明显减少, 术后 6h、1d、3d、5d 神经元特异性的烯醇化酶量也减少, 在术后 7d、1 个月、3 个月的恢复率观察组高于对照组 ($P < 0.05$), 证实 RIPC 可减轻脊髓再灌注损伤。

虽然目前许多学者均证实这种无创的 RIPC 对脊髓损伤有保护作用, 但是其强度和方法并不统一, 而且究竟那种方法效果最好, 是阻断双肢体好还是单肢体好, 是 5min、3 次循环好还是 10min、2 次循环好, 目前均未见文献有报道。至于其安全性, 党莎等^[11]对 30 例受试的健康成人进行了重复肢体缺血方法, 血压计袖带重复压迫一侧肱动脉 (压力 200mmHg, 缺血 5min, 再灌注 5min, 反复 5 次), 记录受试者的血压、心率、组织血氧饱和度和不适感, 发现受试者在重复肢体缺血前后的血压和心率呈现有规律的变化, 重复肢体压迫后受试者的组织血氧饱和度均恢

复正常, 提示重复肢体缺血不影响压迫肢体血供。随着压迫次数的增多, 受试者在每轮压迫中最强的不适感逐渐减轻, 说明受试者对该方法耐受良好, 不适感阈值提高。说明重复肢体缺血是安全无创、简便易行的 RIPC 方法。

Babuccu 等^[12]用闪烁照相术比较了几种常用的模型, 在 2h 的缺血后静脉注入放射性示踪剂, 结果发现单纯结扎髂动脉和静脉、髂动脉及分支除了腹壁上动脉、髂动脉及所有分支包括腹壁上动脉、髂动脉及所有分支再加上皮肤环形切开等血流阻断效果并不完全, 而止血带方法效果最好, 其无创性使之作为无创 RIPC 措施方便易行。

2 RIPC 对脊髓保护作用的机制

如同经典预处理的机制一样, RIPC 对脊髓保护的机制还不清楚, 对其机制的研究仍在进行中。目前研究发现这种机制并没有通过神经通路的作用, 只是通过体液途径起作用。

2.1 腺苷 (Adenosine) 及其受体

腺苷是 ATP 代谢的产物, 是一种抑制性神经调质。它通过四种腺苷受体 (腺苷 A1、A2A、A2B 和 A3) 参与人体多种生理活动。其中, 腺苷 A1 受体广泛分布于中枢神经系统, 在大脑皮层、海马、小脑、丘脑、脑干及脊髓中都有较高密度的分布^[13]。研究认为缺血后腺苷释放激活腺苷受体 (A1、A3), 激活蛋白激酶 C (PKC) 使线粒体的 K^+ 通道开放, 线粒体内膜的 K^+ 内流和去极化能延迟细胞在随后缺血中的死亡^[14]。还能通过减少细胞色素 C 释放减少细胞凋亡^[15]。桑韩飞等^[16]在兔脊髓缺血再灌注损伤模型中, 观察到 6min 预缺血再灌注 30min 的预处理能够明显提高兔脊髓缺血 20min 后再灌注 48h 的神经功能学评分, 改善病理组织学损伤, 证明 6min 预缺血再灌注 30min 对兔脊髓缺血再灌注损伤有明显的保护作用; 如果预缺血前给予选择性腺苷 A1 受体阻断剂 DPCPX, 则完全阻断预缺血的保护作用, 证实腺苷 A1 受体参与脊髓缺血预处理的保护作用。

2.2 线粒体 ATP 敏感性钾通道 (KATP)

KATP 首先在心肌细胞被发现, 后来陆续发现其存在于平滑肌、中枢及外周神经组织中, 是一类受胞内 ATP 浓度调节的通道, 在生理条件下处于关闭状态, 而在缺氧缺血或代谢抑制时则开放。在低氧或缺血性脑损伤时, KATP 通道的开放发挥重要的神经保护作用, 可延迟神经元死亡, 增加其存活率, 其过程可能是: 一方面, KATP 通道的开放通过突触前机制, 引起细胞内 K^+ 外流, 突触前膜超极化, 对抗电压依赖性 Ca^{2+} 通道, 阻止细胞外 Ca^{2+} 内流, 从而阻滞缺血缺氧诱发的突触前谷氨酸过度释放^[17]; 另一方面, 通过突触后机制使谷氨酸敏感性神经元超极化, 从而阻滞突触后兴奋性效应^[18]。Wakamatsu 等^[19]在兔的脊髓缺血模型上观察到 ATP 敏感性钾通道激动剂 hitorandil 对脊髓缺血损伤有保护作用。Capparrelli 等^[20]的研究也证实 ATP 敏感性钾通道激动剂二氮嗪能够改善脊髓缺血再灌注损伤模型中的神经功能, 对脊髓损伤起到保护作用。桑

韩飞等^[21]在阻断兔腹主动脉肾下段脊髓缺血再灌注损伤模型中,观察到 6min 预缺血再灌注 30min,能够明显提高兔脊髓缺血 20min 后再灌注各时间点的神经功能学评分,脊髓前角正常神经细胞数明显增多,证明 6min 预缺血再灌注 30min 对兔脊髓缺血再灌注损伤有明显的保护作用;如果缺血预处理前给予 ATP 敏感性钾通道阻断剂格列本脲,则完全取消缺血预处理的保护作用,表现为缺血组与格列本脲组在各时间点的神经功能评分及脊髓前角正常神经细胞数差异无显著性($P>0.05$)。这说明 KATP 参与兔脊髓缺血预处理的保护作用。

2.3 热休克蛋白(HSP)

HSP 是一种分子量在 7~200kD 之间的蛋白,分为四个主要家族:HSP90 家族、HSP70 家族、HSP60 家族、小分子 HSP 家族,每个家族又包括不同的 HSPs 亚型。其中分子量为 70kD 的 HSP 在正常细胞中水平较低,而在应激状态下可显著升高。因此,HSP70 成为最受关注、研究也最为深入的 HSP。Matsuyama 等的研究表明,在假手术组动物中 HSP 没有表达,而在预处理组动物中 HSP 的表达均可检出。Matsumoto 等^[22]在大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型中发现,预处理组在缺血前阻断腹主动脉 20min 后,48h 再阻断腹主动脉 60min 制造脊髓缺血再灌注损伤模型,对照组直接阻断腹主动脉 60min,发现预缺血组动物较对照组动物缺血损害轻,神经功能转归更好;免疫组织化学染色显示,这种缺血预适应的机制可能与 HSP70 密切相关。熊利泽等^[23]在兔脊髓缺血再灌注损伤模型中,对照组仅阻断腹主动脉 20min,预处理组在阻断腹主动脉前行双后肢 2 次 10min 缺血,间隔 10min 再灌注,发现预处理组脊髓前角 HSP90 表达明显增强,免疫阳性细胞较多,分布密集,整个细胞呈棕色。预处理组脊髓前角 HSP90 免疫阳性细胞数为 (129 ± 0.38) ,明显多于对照组 (10.2 ± 0.46) ($P<0.01$)。提示 HSP90 可能参与了 RIPC 对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用机制。HSP 的细胞保护效果被归因于其在应激期间能改变细胞代谢和保护重要蛋白的结构和功能。但 HSP 保护效应的分子机制仍不清楚。可能与分子伴侣,抑制神经细胞凋亡,抑制 NO 大量产生,减少自由基的毒性等有关。Arya 等^[24]的研究发现,HSP79 通过抑制 Caspase-8 激活,减少细胞凋亡,达到细胞保护作用。

2.4 大麻素

内源性大麻素系统与中枢神经系统损伤性疾病的关系密切相关。无论是在急性神经神经损伤如中风,以及脊髓侧索硬化疾病中都起了重要的作用。内源性大麻素在神经系统保护中的作用主要依赖于内源性大麻素物质与大麻素 CB1 和 CB2 受体结合而发挥作用。目前广泛研究的大麻素受体主要有 CB1 和 CB2 受体。内源性大麻素结合于大麻素受体,通过 Gi/o 蛋白抑制腺苷环化酶活性,降低细胞内 cAMP 水平,及丝裂原活化蛋白激酶活性。与此同时,通过 Gi/o 蛋白,导致 A 型内流性钾离子通道活化,并抑制 N 型、P/Q 型 L 型钙离子通道开放,从而抑制神经递

质释放^[25]。CB1 受体在脊髓的分布主要集中于脊髓后侧索和外背侧角(I、II/III板层)以及 X 板层。CB2 在脊髓的极间区(脊髓前后角之间灰质区域)有较强表达。Su 等^[26]在大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型中发现,肢体 RIPC 可以诱导早期大鼠脊髓缺血耐受,预处理前给予 CB1 受体拮抗剂 AM251,可逆转 RIPC 诱导的大鼠脊髓缺血耐受,这表明,内源性大麻素系统参与了 RIPC 诱导的脊髓缺血耐受,其作用机制可能是通过 CB1 受体介导的。内源性大麻素还可激活中枢 CB1 受体,介导中枢性低温,降低代谢率及氧耗^[27]。这可能是大麻素神经系统保护作用的重要机制。

2.5 抗氧化通路

自由基在脊髓缺血后大量产生,在攻击细胞膜对细胞造成损伤的同时,可激活预处理的一些信号转导通路,诱发机体内源性保护机制,被视为“双刃剑”。其中,增多的氧自由基通过上调机体内源性抗氧化酶的活性,清除过量的自由基,诱导脊髓缺血耐受的产生,实现保护作用。机体清除自由基的内源性抗氧化系统主要包括:抗氧化酶类如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化物酶(POD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX);低分子自由基清除剂如维生素 C、维生素 A、维生素 E 和谷胱甘肽等。

有研究表明,减少自由基的生成或将其清除会保护缺血性神经损伤。Dong 等^[4]在兔脊髓缺血再灌注损伤模型中发现,肢体 RIPC 组在各时间点即脊髓缺血前,缺血 20min,再灌注 20min 和再灌注 6h 均上调血浆 SOD、CAT 活性。证实 RIPC 能通过上调血浆 SOD、CAT 活性,以清除多余的氧自由基,减轻其损害作用。实验中还发现 RIPC 可改善缺血再灌注后的神经功能评分,减轻缺血再灌注后脊髓前角运动神经元的变性和坏死($P<0.05$)。然而在 RIPC 前应用氧自由基清除剂 DMTU 可以完全消除这种保护作用,它抑制了血浆 SOD、CAT 活性的上调,在神经功能评分和组织病理学结果上与缺血对照组相似,而单独给予氧自由基清除剂对脊髓缺血损伤不产生影响,进一步证明了 RIPC 发挥其脊髓保护作用时机体抗氧化酶活性的上调是通过氧自由基所激发的,再次证实氧自由基参与了这种保护作用,是 RIPC 脊髓保护效应的触发因子。

综上所述,RIPC 特别是肢体无创缺血预处理已被广泛研究,在实验动物模型中对脊髓损伤有保护作用,但是,人类相对于动物模型更加复杂,RIPC 对脊髓保护的机制,特别是是否有通过神经通路的可能性,RIPC 刺激参数的选择,预处理时机的选择,以及脊髓损伤在临床研究中评估的指标等,都有待进一步研究。

3 参考文献

1. Caparrelli DJ, Cattaneo SM 2nd, Bethea BT, et al. Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74 (3): 838-845.
2. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A et al. Effect of spinal cord

- Preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta[J]. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63(5): 1315-1320.
3. Gurcun U, Disegil B, Boga M, et al. Is remote preconditioning as effective as direct ischemic preconditioning in preventing spinal cord ischemic injury[J]. *Surg Res*, 2006, 135(2): 385-393.
 4. Dong HL, Zhang Y, Su BX, et al. Limb remote ischemic preconditioning protects the spinal cord from ischemia reperfusion injury [J]. *Anesthesiol*, 2010, 112(4): 881-891.
 5. 郑晓春, 陈卫民. 肢体缺血预适应的远程脏器保护作用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2006, 27(5): 306-308.
 6. 熊利泽, 雷毅, 董海龙, 等. 远程预处理对兔脊髓缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国临床康复, 2003, 7(26): 3565-3567.
 7. 刘郑生, 王俊生, 王岩, 等. 肢体缺血预处理对兔颈髓慢性缺血后再灌注损伤的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2005, 15(4): 235-238.
 8. 王俊生, 赵东风, 刘郑生. 肢体缺血预处理对兔腰段脊髓急性缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(12): 2265-2268.
 9. Selimoglu O, Ugurlucan M, Basaran M, et al. Efficacy of remote ischemic preconditioning for spinal cord protection against ischemic injury: association with heat shock protein expression[J]. *Folia Neuropathol*, 2008, 46 (3): 204-212.
 10. Hu S, Dong H, Li Y, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery[J]. *Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22(1): 46-52.
 11. 党莎, 罗玉敏, 吉训明, 等. 人重复肢体缺血对血压、心率及组织氧饱和度的影响[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(11): 1203-1204.
 12. Babuccu O, Peksoy I, Hosnuter M, et al. Evaluation by scintigraphy of hindlimb ischemia in a rat model[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2004, 20(5): 405-410.
 13. Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonea A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications [J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 68(6): 377-92.
 14. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al. Glycogen synthase kinase-3 beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(11): 1535-1549.
 15. Maulik N, Engelman RM, Rousou JA, et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2[J]. *Circulation*, 1999, 100(Suppl II): 369-375.
 16. 桑韩飞, 梅其炳, 张英民, 等. 腺苷 A1 受体参与兔脊髓缺血预适应的保护作用[J]. 中国药理学和毒理学杂志, 2004, 18(1): 27-31.
 17. Ye GL, Leung CK, Yung WH. Pre-synaptic effect of the ATP-sensitive potassium channel opener diazoxide on rat substantia nigra pars reticulata neurons[J]. *Brain Res*, 1997, 753(1): 1-7.
 18. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure[J]. *Science*, 2001, 292(5521): 1543-1546.
 19. Wakamatsu Y, Shiya N, Kunihara T, et al. The adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener nicorandil protects the ischemic rabbit spinal cord[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(4): 728-733.
 20. Caparrelli DJ, Cattaneo SM 2nd, Bethea BT, et al. Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(3): 838-845.
 21. 桑韩飞, 梅其炳, 巩固, 等. KATP 敏感性钾通道参与兔脊髓缺血预处理的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 12, 19(12): 1362-1365.
 22. Matsumoto M, Ohtake K, Wakamatsu H, et al. The time course of acquisition of ischemic tolerance and induction of heat shock protein 70 after a brief period of ischemia in the spinal cord in rabbits[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(2): 418-423.
 23. 熊利泽, 雷毅, 董海龙, 等. 后肢缺血预处理诱导兔脊髓缺血耐受中热休克蛋白 90 表达的变化 [J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(12): 12.
 24. Arya R, Mallik M, Lakhota SC, et al. Heat shock genes-integrating cell survival and death[J]. *J Biosci*, 2007, 32(3): 595-610.
 25. Sugiura T, Kobayashi Y, Oka S, et al. Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, 66(2-3): 173-192.
 26. Su BX, Dong HL, Ma R, et al. Cannabinoid 1 receptor mediation of spinal cord ischemic tolerance induced by limb remote ischemia preconditioning in rats[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(6): 1409-1416.
 27. Leker RR, Gai N, Mechoulam R, et al. Drug-induced hypothermia reduces ischemic damage: effects of the cannabinoid HU-210[J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 2000-2006.
- (收稿日期:2012-04-01 末次修回日期:2012-08-20)
(本文编辑 卢庆霞)