

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1601.016\(2024-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1601.016(2024-01-03))

远端缺血处理对不同器官保护作用的研究进展*

李闻朗,段光友,黄河[△]

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 400010)

[摘要] 远端缺血处理(RIC)是一种通过对肢体进行短暂的缺血/再灌注从而发挥全身性器官保护作用的手段,以减轻更严重的缺血事件造成的损伤。RIC 可以应用于缺血事件前、中、后阶段;其中缺血前的应用相对较多,称为远端缺血预处理(RIPC)。研究表明,RIC 有相当大的临床转化价值,其特点是无创、经济、安全和有效,虽然具体机制有待继续探索,但其保护靶点相当广泛。尤其是对于心脏,RIC 几乎对所有病理情况下的心脏都具有良好的保护作用。不仅如此,RIC 对神经系统、肺、肝和肾都有一定程度的保护效果。基于此,该文综述了 RIC 在不同器官中的保护作用及其可能机制。

[关键词] 远端缺血预处理;远端缺血处理;器官保护;缺血/再灌注损伤;综述

[中图分类号] R318 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1254-06

Research progress in protective effects of remote ischemic conditioning on different organs*

LI Wenlang, DUAN Guangyou, HUANG He[△]

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Remote ischemic conditioning (RIC) is a means of playing the systemic organ protective effect by transient ischemia/reperfusion of the limb, thus reduces the damage caused by more severe ischemic events. RIC can be applied before, during and after ischemic events; among them, the application before ischemia is relatively more, which is called the remote ischemic preconditioning (RIPC). Researches have shown that RIC has considerable clinical translation value characterizing by non-invasion, economy, safety and effect. Although the specific mechanism needs to continue to be explored, but its protective targets are quite extensive. Especially for the heart, RIC seems to have favorable protective effects on the heart under almost all pathological conditions. Moreover, RIC has a certain degree of protective effect on the nervous system, lungs, livers and kidneys. Based on this, this article reviews the protective effects of RIC in different organs and its possible mechanisms.

[Key words] remote ischemic preconditioning; remote ischemic conditioning; organ protection; ischemia/reperfusion injury; review

无论是手术应激还是机体合并各种病理改变,又或是在新型传染病流行的初期阶段且尚缺乏特异性治疗的情况,均可导致全身组织及器官出现不同程度的损伤,所以器官保护手段的应用对于减少器官损伤程度,改善患者预后至关重要。远端缺血处理(RIC)是一种良好的器官保护手段,它是指在一条血管、一处组织或某个器官中短暂、可逆的缺血和再灌注可以提供全身性的保护作用,减轻即将发生或已经发生的严重缺血事件造成的损伤。随着研究逐渐深入,实施

短暂缺血/再灌注的部位从内脏大血管到大腿、手臂,并且已有研究表明,在手臂与大腿进行 RIC,产生的效应并无明显差异^[1],这令 RIC 的可操作性、可重复性、安全性、舒适度等大大提升。目前,RIC 已经成为一种无创、经济,并且有效、安全的器官保护手段。

1 RIC 与器官保护

2002 年, KHARBANDA 等^[2]首次验证了通过肢体远端缺血预处理而产生的心脏保护效应。目前最常用应用的 RIC 方案是,在上臂放置袖带,充气至 200

mmHg 或是大于受试者最高收缩压 30 mmHg 以上, 缺血、再灌注 5 min, 重复 3 个或 4 个循环。

2 RIC 在不同器官中的保护作用

对于不同的器官, RIC 产生效应可能有着不同的机制, 但 RIC 几乎对所有重要器官都能产生保护作用, 减轻其即将遭受的损伤。其中的机制既涉及神经通路, 又与不同的体液因子传递到器官有关。

2.1 RIC 在心脏中的保护作用

截至目前, RIC 在器官保护领域的研究, 关于心脏的研究占大多数。尽管急性心肌梗死(AMI)的发病率正在下降, 但缺血性心脏病仍然是全球人口主要的死亡原因^[3]。先天性心脏病也对患者的健康及家庭的经济带来了很大的负担。当心脏作为靶器官时, 缩小的心肌梗死范围是检验 RIC 保护效应的金标准, 但 RIC 对前臂内皮依赖性血管舒缩的保护潜力的试验^[2]开启了新的心脏保护效应的评判标准, 即使用生物标志物作为评判心脏手术结局的指标。

在择期心脏手术中的缺血/再灌注损伤, RIC 显示出了较好的心脏保护潜力。2006 年, MICHAEL 等首次在人类进行了肢体远端缺血预处理(RIPC)临床应用, 在术前对即将进行先天性心脏病手术的患儿进行手臂 RIPC, 对照组术后肌钙蛋白 I 水平显著高于 RIPC 组, 提示对照组心肌损伤较大; 对照组的正性肌力药需求量均显著高于 RIPC 组, 且 RIPC 组的气道阻力显著低于对照组^[4]。自此以后, RIPC 对人类心脏保护作用的有效性不断被证实。最近发表的一篇研究显示, RIPC 不仅能够显著减少大鼠的心梗面积, 而且还能够改善人类心肌梗死患者的心脏射血分数, 原因与 RIPC 能够抑制心肌梗死后循环血中的外泌体携带 LncRNATUG1 有关^[5]。RIPC 应用于接受择期经皮冠状动脉介入(PCI)的患者, 也得出了类似的结论^[6]。2013 年已有大型研究的终点不仅关注血清标志物, 还包括了长期的临床结果, 并证明了 RIPC 可以减少主要心血管事件, 即减少了全因死亡率、心肌梗死、心力衰竭再入院和缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作, 有力地证明了 RIPC 可改善择期心脏手术患者的预后。将择期进行冠状动脉旁路移植术的 327 例患者, 分为 RIPC 组和对照组, RIPC 组术后 72 h 内血清肌钙蛋白 I 显著低于对照组; 术后(1.54±1.22)年, RIPC 组的全因死亡率也显著低于对照组^[7]。DAVIES 等^[8]对 192 例进行择期 PCI 的患者进行了长达 6 年的随访, 亦证明了 RIPC 可减少患者的全因死亡及其他心血管事件的发生。

对于急性心肌梗死, 大多数关于冠状动脉血运重建后梗死范围的临床研究都采用间接的方式估计, 如血液中生物标志物的释放和已抬高 ST 段的回落^[9]。2010 年有研究表明, RIC 使实现 ST 段回落的急性

ST 段抬高型心肌梗死患者数量增加, 并且减少了肌钙蛋白 T 的释放^[10]。在这之前的一项研究中, 在救护车运送到进行直接 PCI 医疗机构的过程中对患者上臂进行 4 个周期的 RIC, 结果显示, RIC 增加了 36% 的抢救能力, 并有缩小最终梗死面积的趋势。在前壁心肌梗死的患者入院时, 采用单光子发射计算机断层扫描测量心肌梗死面积, 进行过 RIC 的患者心肌梗死面积缩小 44%, 左室射血分数降低的程度减少; 对于罪犯动脉闭塞(TIMI 0~1 级)的患者梗死面积缩小了 31%^[11]。FRANCIS 等^[12]的研究也得出了类似的结论, 对于前壁 ST 段抬高型心肌梗死的患者, 将 RIC 作为直接 PCI 治疗的辅助手段, 与对照组相比, 急性期核磁扫描显示, RIC 不仅能够降低微血管阻塞的发生率, 还能够增加左室射血分数。以上虽然还不足以评估临床结局, 但一项对队列研究的跟踪研究表明, RIC 对心肌梗死患者的益处体现在引起心肌梗死的索引事件发生后, 长达 4 年的时间里主要心血管事件发生的减少^[13]。IKONOMID 等^[14]研究认为, RIC 能够激发“血管调节”, 从而对心肌梗死后左心室重塑的逆转起促进作用。

2.2 RIC 在脑中的保护作用

像心脏一样, 大脑可以在缺氧和缺血的情况下进行预适应。RIC 可以改善大脑微循环灌注, 在自体血栓栓塞性脑卒中的小鼠模型中, 无论动物是否接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)治疗, RIPC 都增加了脑血流量。rtPA 治疗急性缺血性脑卒中与血脑屏障破坏和脑卒中出血性转化增加有关, 对于大鼠, 即使延迟于治疗时间窗给予 rtPA, RIPC 也能显著减少脑卒中后血脑屏障受损、脑出血、再发脑卒中和神经功能损害^[15]。在双侧颈动脉狭窄(BCAS)的小鼠模型中, 每日进行 RIC, 持续 2 周, 这一过程增加了脑血流量, 并且在停止 RIC 后, 这种脑血流量的增加至少持续 1 周^[16]。在另一篇以 BCAS 小鼠为研究对象的研究表明, 持续 1 个月每天进行 RIC 足以减轻认知功能障碍并引起有益的脑血管重塑效应。接受 RIC 的小鼠脑组织 CD31 和 α -SMA 的表达增加, 表明血管生成增加, 而平均动脉压的增高则表明 RIC 能够减少脑白质损伤^[17]。RIC 增加脑血流的确切机制之一已明确: 高血糖素样多肽-1(GLP-1)受体激活可扩张脑小动脉, 增加脑血流量, 并介导 RIC 对缺血性脑卒中的神经保护作用。对于缺血性脑卒中大鼠模型, RIC 可明显缩小脑梗死面积(约 80%), 并能改善神经功能评分; 用特异性拮抗剂阻断全身 GLP-1 受体, 可抵消 RIC 带来的神经保护作用。GLP-1 受体激活对皮质小动脉的强大扩张作用表明, 该模型中的神经保护作用是通过调节脑血流量和改善脑血流来实现的^[18]。在一项对颅内动脉硬化的患者进行 RIC 的临床试验

中,通过单光子发射 CT 成像对患者脑血流量进行评估,与没有接受 RIC 的患者相比,接受 RIC 的患者的脑血流量更多^[19]。对于发病率位居脑血管意外首位的脑血栓形成,RIC 能改善其预后。有研究对 26 例急性缺血性脑卒中患者发病后 24 h 内实施 4 个周期的 RIC,对照组有 3 例患者发生心血管事件(2 例缺血性脑卒中和 2 例心肌梗死),而 RIC 组无心血管不良事件的发生;与对照组相比,RIC 组第 90 天的 NIHSS 评分显著降低;表明 RIC 可能改善缺血性脑卒中后患者的神经功能,保护机制可能通过热休克蛋白 27 (HSP27)介导^[20]。CHEN 等^[21]发表的一篇多中心、随机对照研究表明,成人急性中度缺血性脑卒中后,与常规护理相比,RIC 显著改善了患者 90 d 的神经功能预后。该研究总共纳入了 1 776 例急性中度缺血性脑卒中的患者,RIC 组患者达到较好神经功能的为 582 例(67.4%),而对照组为 566 例(62.0%),风险差异为 5.4%,95%CI:1.0%~9.9%;优势比为 1.27,95%CI:1.05~1.54, $P=0.02$ 。我国一项多中心随机对照研究,选择有症状的颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)患者为研究对象,参与者均为血管造影证实的颅内大动脉狭窄 50%~99%并且导致了缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)的患者。RIPC 组的参与者每天接受 1 次 RIPC,持续 12 个月,此后自愿接受治疗,中位随访时间为 3.5 年,对于治疗依从性超过 50%的参与者,RIPC 明显减少了发生缺血性脑卒中的概率。此外,RIPC 降低了所有参与者合并脑血管事件的风险,并且只与轻微的不良事件有关^[22]。综上所述,对于缺血性卒中患者或是高危患者,RIPC 可以作为常规治疗的有效辅助治疗,改善患者预后。

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是神经外科常见疾病之一,其高致死、致残率给患者和社会带来了严重的健康和经济问题。对于颅内动脉瘤破裂引起蛛网膜下腔出血的患者,RIC 不仅已被证实了可行性和安全性,更是直观地展示了其有效性:缩短了患者的 ICU 住院时间和整体住院时间^[23]。在另一项纳入了 82 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的研究中,在术前基本情况和发病情况都无明显差异的情况下,RIC 与良好的结局独立相关,并且显示出降低后续脑卒中发病率和死亡率的趋势^[24]。SANGEETHA 等^[25]的研究同样发现,RIC 可一定程度上预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的脑氧饱和度下降,改善脑血管痉挛和迟发性脑缺血,改善神经预后。MENG 等^[19]对 13 例患者在颅内动脉瘤破裂后 2~12 d 内进行了 4 次 RIC 治疗,分析了 RIC 前后全血转录组的 RNA 测序和全基因组 DNA 甲基组的简化代表性亚硫酸盐测序,患者进行 RIC 后基因表达和 DNA 甲基化都发生了改变,并且这种变化能够协调细胞周期,改善炎症反应,这

可能是 RIC 在人类中提供神经保护作用的机制之一。WANG 等^[26]的研究表明,RIC 似乎能有效地减缓脑小血管疾病患者认知功能下降,也能降低脑白质高信号。

2.3 RIC 在肺中的保护作用

许多临床随机对照试验发现,导致术后肺损伤的主要因素包括缺血再灌注损伤、肺切除、肺移植和单肺通气等,这些因素显著增加了术后肺部并发症和死亡率^[27]。

在进行肺切除术的患者中,RIPC 改善了患者术后的气体交换,并降低了肺氧化应激带来的损伤,且能改善全身炎症反应和缩短术后住院时间。最新的 meta 分析也得出类似的结论,合并肺部疾病的患者行肺部手术或接受机械通气时,RIPC 能够改善肺部气体交换,调节炎症因子和降低氧化应激^[28];以合并肺损伤的行心血管手术的成人和婴儿为研究对象的 meta 分析,探讨了 RIPC 对心血管术后合并肺损伤患者的预后影响。结果显示,RIPC 能降低患者术后 24 h 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和丙二醛(MDA)水平,缩短患者术后 ICU 住院时间和机械通气时间,改善患者的临床预后^[29]。此外,KIM 等^[30]的研究表明,RIPC 可以减轻心脏瓣膜手术患者术后肺部炎症反应,改善肺顺应性和氧合能力。

LEUNG 等^[31]以创伤后失血性休克复苏(HSR)小鼠为模型,HSR 后蛋白质漏出到肺泡腔,而 RIPC 能降低其漏出的程度,能够抑制肺血管通透性的增加;减少肺组织中 TNF- α mRNA 和 IL-1 β 的表达,且能降低肺组织髓过氧化物活性与减少中性粒细胞浸润,从而减少肺部炎症反应。RIPC 对肺保护的确切机制之一是血液中鸢尾素增加,并转移到受损的肺泡细胞,鸢尾素作用于线粒体,保护线粒体功能,改善肺缺血再灌注损伤时肺上皮细胞的凋亡,以保护肺免受损伤^[32]。

有动物模型显示,RIC 有改善患者急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的潜力。RIC 在保护不同应激源(即手术、缺血再灌注、全身性炎症损伤)引起的肺损伤方面具有应用前景,且上述肺损伤产生的机制与新型冠状病毒肺炎导致的急性呼吸窘迫综合征相似^[33]。对于新型冠状病毒肺炎患者来说,肺炎引起的 ARDS 和随后的呼吸衰竭仍然是受新型冠状病毒肺炎严重影响的患者的主要死亡原因,新型冠状病毒肺炎重症患者的治疗需要新的辅助治疗手段,而 RIC 则有望发挥其功效。

2.4 RIC 在肝脏中的保护作用

在肝切除术中,肝脏不可避免会因夹闭血管而导致肝脏缺血/再灌注损伤(HIRI),HIRI 是患者行肝切除术后发生肝衰竭及其他并发症的重要原因。吲哚菁绿(ICG)清除试验能够量化有功能的肝细胞的能

力,用于评估肝脏储备能力^[34];在患者行肝切除术后,RIPC 能降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)水平;且未行 RIPC 患者的 ICG 清除率在术后立即降低,而 RIPC 抑制了这种现象^[35]。这项初步研究表明,RIPC 可减少肝切除术后的肝损伤。随后的研究也得出了类似的结论,对于行部分肝切除术的患者,RIPC 不仅显示了上述益处,而且还能提高抗氧化酶-超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低 TNF- α 和 IL-1 β 水平;除此之外,RIPC 还减少了患者的住院天数,减少了术后恶心呕吐和高血压的发生率^[34]。综上,RIPC 可减轻患者行肝切除术后的肝脏缺血再灌注损伤,减少围手术期并发症。在肝移植术中,RIPC 也可能带来益处。如果供体接受过 RIPC,受术术后第 1 天的 AST 水平和术后 7 d 之内的最大 AST 水平显著低于对照组,表明对肝脏供体进行 RIPC 可能有益于接受活体肝移植术的患者的术后肝功能^[36]。最近有 meta 分析也得出结论:在肝脏相关的外科手术中,RIPC 对肝脏缺血再灌注损伤有较强的保护作用^[37]。

同前所述,HSR 通过引起缺血再灌注损伤导致包括肝脏在内的器官功能障碍,但 RIPC 可减轻失血性休克/复苏后的肝损伤,RIPC 不仅可明显抑制 ALT 的升高,并且显著抑制肝组织 IL-1 β mRNA 表达的增加,并有降低肝脏 TNF- α mRNA 表达的趋势;在光镜下,RIPC 减少了肝细胞的气球样变性和肝窦结构的丧失,明显降低了肝组织学损伤评分。在最近的研究中也得出类似结论^[38]。

2.5 RIC 在肾脏中的保护作用

肾脏是一个易受缺血/再灌注损伤的器官,并且许多非肾脏手术也会导致肾损害。

对于肾部分切除,RIPC 展示了可靠的有效性。一项临床研究证实了 RIPC 对腹腔镜下肾部分切除术患者的肾脏缺血/再灌注损伤具有保护作用。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一种急性肾脏病变的早期标志物,血清胱抑素 C(CysC)是一种反映 GFR 变化的理想的内源性标志物,RIPC 组术后 2 h、6 h 血清 NGAL 和 CysC 均显著降低。此外,术后第 3 个月,RIPC 组的肾小球滤过率(GFR)降低的程度显著低于对照组^[39]。对于机器人辅助腹腔镜下肾部分切除术治疗肾细胞癌的手术,术中 RIPC 联合鞘内吗啡阻滞(ITMB)策略可以增强对肾功能的保护作用,以减轻缺血/再灌注损伤、肾动脉夹闭及手术创伤引起的疼痛相关应激反应^[40]。

2020 年的一项大型随机临床研究中表明,接受心脏手术的患者行 RIPC 后,明显降低了急性肾损伤的发生率和肾脏替代治疗率,除此之外还减少了患者在 ICU 的住院时间^[41]。在接受下肢血管重建术的患者

中,围手术期肾损伤率不容忽视,而 RIPC 可减少肾脏损伤生物标志物的释放^[42],可能对接受下肢血管重建术的患者具有肾脏保护作用。还有研究结果表明,RIPC 对非心脏非血管手术的预后也有益处,RIPC 与术后较低的血肌酐和较低的肾应激生物标志物水平相关。无论是肾脏相关手术和非肾脏相关手术,RIPC 都有良好的肾脏保护作用。

3 总结与展望

RIC 几乎对所有的重要器官都有保护效应,说明这种无创、经济、安全的器官保护手段有很大的临床应用潜力。尽管已有相当多的基础研究阐述了其中的部分机制,但对于其确切机制尚不能完全明确。未来的研究应该继续致力于探究其具体机制,以便更好地了解 RIC,从而在应用时能够发挥其最大潜力。

未来的研究还应该着重纳入急性心肌梗死、脑血管意外患者及其高危人群,因为他们是能够从 RIC 产生的器官保护效应中受益最大的人群之一。对于一些术中难以避免会发生缺血/再灌注损伤的手术,患者也能从 RIC 中获益,因此,未来还需要更多的大型研究继续验证 RIC 在各种类型手术中器官保护效应的有效性,更重要的是,需要探究 RIC 对患者远期预后的影响。此外,对最常应用的 RIC 方案进行再优化,也是值得探寻的目标。重症患者会出现多器官的血管内皮炎性反应和其他与血管相关的病理情况,这是由于肺部感染以及病毒直接感染内皮引起的全身性细胞因子风暴所致,此外,心肌损伤是新型冠状病毒肺炎患者病情严重的标志^[43-44]。基于诸多 RIC 对心血管系统保护有效性的可靠研究结论,可以合理地推测,RIC 也有保护新型冠状病毒肺炎患者心血管系统的潜力,从而有望减轻患者的临床症状及改善预后。根据上述讨论的内容,不只是新型冠状病毒肺炎,在新型传染病流行的初期阶段,在尚缺乏特异性治疗的情况下,RIC 有望作为治疗的有效辅助手段。

综上所述,RIC 值得更深入的基础研究和更广泛的临床应用。

参考文献

- [1] DEZFULIAN C, TAFT M, COREY C, et al. Biochemical signaling by remote ischemic conditioning of the arm versus thigh: is one raise of the cuff enough? [J]. Redox Biol, 2017, 12: 491-498.
- [2] KHARBANDA R K, MORTENSEN U M, WHITE P A, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo [J]. Circulation, 2002, 106(23): 2881-2883.

- [3] WANG W, HU M, LIU H, et al. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10):1943-1956. e2.
- [4] CHEUNG M M, KHARBANDA R K, KONSTANTINOV I E, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery; first clinical application in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11):2277-2282.
- [5] DANG Y, HUA W, ZHANG X, et al. Anti-angiogenic effect of exo-LncRNA TUG1 in myocardial infarction and modulation by remote ischemic conditioning [J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1):1.
- [6] ZHAO Z, SHI Q, GUO Q, et al. Remote ischemic preconditioning can extend the tolerance to extended drug-coated balloon inflation time by reducing myocardial damage during percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 353:3-8.
- [7] THIELMANN M, KOTTENBERG E, KLEINBONGARD P, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9892):597-604.
- [8] DAVIES W R, BROWN A J, WATSON W, et al. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention; the CRISP stent trial long-term follow-up [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(3):246-251.
- [9] BIN N, ZHANG F, SONG X, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improved outcome in patients with STEMI and a large thrombus burden [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5):3000605211012611.
- [10] RENTOUKAS I, GIANNOPOULOS G, KAOUKIS A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic periconditioning in primary percutaneous coronary intervention; enhancement by opioid action [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1):49-55.
- [11] MUNK K, ANDERSEN N H, SCHMIDT M R, et al. Remote ischemic conditioning in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty: impact on left ventricular function assessed by comprehensive echocardiography and gated single-photon emission CT [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6):656-662.
- [12] FRANCIS R, CHONG J, RAMLALL M, et al. Effect of remote ischaemic conditioning on infarct size and remodelling in ST-segment elevation myocardial infarction patients; the CONDI-2/ERIC-PPCI CMR substudy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):59.
- [13] SLOTH A D, SCHMIDT M R, 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.
- [14] IKONOMIDIS I, VLASTOS D, ANDREADOU I, et al. Vascular conditioning prevents adverse left ventricular remodelling after acute myocardial infarction; a randomised remote conditioning study [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):9.
- [15] HE Q, MA Y, FANG C, et al. Remote ischemic conditioning attenuates blood-brain barrier disruption after recombinant tissue plasminogen activator treatment via reducing PDGF-CC [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187:106641.
- [16] KHAN M B, HODA M N, VAIBHAV K, et al. Remote ischemic postconditioning: harnessing endogenous protection in a murine model of vascular cognitive impairment [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(1):69-77.
- [17] KHAN M B, HAFEZ S, HODA M N, et al. Chronic remote ischemic conditioning is cerebroprotective and induces vascular remodeling in a VCID model [J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(1):51-63.
- [18] NIZARI S, BASALAY M, CHAPMAN P, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor activation dilates cerebral arterioles, increases cerebral blood flow, and mediates remote (pre)conditioning neuroprotection against ischaemic stroke [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):32.
- [19] MENG R, ASMARO K, MENG L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recur-

- rent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(18):1853-1861.
- [20] ENGLAND T J, HEDSTROM A, O'SULLIVAN S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(5):1412-1415.
- [21] CHEN H S, CUI Y, LI X Q, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: the RICAMIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(7):627-636.
- [22] HOU C, LAN J, LIN Y, et al. Chronic remote ischaemic conditioning in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (the RICA trial): a multicentre, randomised, double-blind sham-controlled trial in China[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12):1089-1098.
- [23] RAVAL R N, SMALL O, MAGSINO K, et al. Remote ischemic pre-conditioning in subarachnoid hemorrhage: a prospective pilot trial[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(3):968-973.
- [24] LAIWALLA A N, OOI Y C, LIOU R, et al. Matched cohort analysis of the effects of limb remote ischemic conditioning in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(1):42-48.
- [25] SANGEETHA R P, RAMESH V J, KAMATH S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on cerebral oxygen saturation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 98:78-82.
- [26] WANG Y, MENG R, SONG H, et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease [J]. *Stroke*, 2017, 48(11):3064-3072.
- [27] LOHSER J, SLINGER P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(2):302-318.
- [28] CAHALIN L P, FORMIGA M F, OWENS J, et al. A meta-analysis of remote ischemic preconditioning in lung surgery and its potential role in COVID-19[J]. *Physiother Can*, 2023, 75(1):30-41.
- [29] ZHENG L, HAN R, TAO L, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on prognosis in patients with lung injury: a meta-analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2020, 63:109795.
- [30] KIM J C, SHIM J K, LEE S, et al. Effect of combined remote ischemic preconditioning and postconditioning on pulmonary function in valvular heart surgery [J]. *Chest*, 2012, 142(2):467-475.
- [31] LEUNG C H, CALDARONE C A, WANG F, et al. Remote ischemic conditioning prevents lung and liver injury after hemorrhagic shock/resuscitation: potential role of a humoral plasma factor[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(6):1215-1225.
- [32] LUO N, LIU J, CHEN Y, et al. Remote ischemic preconditioning STAT3-dependently ameliorates pulmonary ischemia/reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0196186.
- [33] KONG E, YUAN C, LI Y, et al. Protective efficiency comparison of direct and remote ischemic preconditioning on ischemia reperfusion injury of the liver in patients undergoing partial hepatectomy[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023:2763320.
- [34] KANORIA S, ROBERTSON F P, MEHTA N N, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on liver injury in patients undergoing major hepatectomy for colorectal liver metastasis: a pilot randomised controlled feasibility trial[J]. *World J Surg*, 2017, 41(5):1322-1330.
- [35] JUNG K W, KANG J, KWON H M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning conducted in living liver donors on postoperative liver function in donors and recipients following liver transplantation: a randomized clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(4):646-653.
- [36] WU J, YU C, ZENG X, et al. The hepatoprotective effect from ischemia-reperfusion injury of remote ischemic preconditioning in the liver related surgery: a meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2022, 92(6):1332-1337.
- [37] NARAIHAH M A, PETRUT R, GOLDFARB R, et al. Augmented Parkin-dependent mitophagy underlies the hepatoprotective effect of remote ischemic preconditioning used prior to hemorrhagic shock[J]. *Mitochondrion*, 2023, 70:20-30. (下转第 1265 页)

- turn to work in head and neck cancer survivors [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(2): 539-546.
- [37] SOUZA J A, KUNG S, O'CONNOR J, et al. Determinants of patient-centered financial stress in patients with locally advanced head and neck cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(4): e310-318.
- [38] CHINO F, BRIZEL D M, MOWERY Y M. Patient reported outcomes and financial toxicity in Head and Neck Cancer (PaRTNer): baseline financial toxicity and attitudes toward costs from a pilot study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl. 28): 56.
- [39] MOTT N M, MIERZWA M L, CASPER K A, et al. Financial hardship in patients with head and neck cancer[J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(6): e925-937.
- [40] HENRIKSON N B, TUZZIO L, LOGGERS E T, et al. Patient and oncologist discussions about cancer care costs[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(4): 961-967.
- [41] SHANKARAN V, LEAHY T, STEELQUIST J, et al. Pilot feasibility study of an oncology financial navigation program[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(2): e122-129.
- [42] SMITH G L, BANEGAS M P, ACQUATI C, et al. Navigating financial toxicity in patients with cancer: a multidisciplinary management approach[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(5): 437-453.
- [43] WATABAYASHI K, STEELQUIST J, OVERSTREET K A, et al. A pilot study of a comprehensive financial navigation program in patients with cancer and caregivers[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(10): 1366-1373.
- [44] KIRCHER S M, YARBER J, RUTSOHN J, et al. Piloting a financial counseling intervention for patients with cancer receiving chemotherapy[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(3): e202-210.
- [45] FARRUGIA M, YU H, MA S J, et al. Financial counseling is associated with reduced financial difficulty scores in head and neck cancer patients treated with radiation therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2516.
- [46] 于保荣, 冯映雪, 江陈庆, 等. 肿瘤疾病经济负担与健康保险政策研究[J]. *卫生经济研究*, 2018(4): 14-16.
- [47] 王志华, 张析哲, 曲建卫, 等. 不同医保类型慢性病住院患者直接医疗费用负担及影响因素分析[J]. *预防医学*, 2018, 30(8): 780-784.

(收稿日期: 2023-07-18 修回日期: 2023-12-21)

(编辑: 石芸)

(上接第 1259 页)

- [38] HOU Y Y, LI Y, HE S F, et al. Effects of differential-phase remote ischemic preconditioning intervention in laparoscopic partial nephrectomy: a single blinded, randomized controlled trial in a parallel group design[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 41: 21-28.
- [39] CHAE M S, SHIM J W, CHOI H, et al. Effects of multimodal bundle with remote ischemic preconditioning and intrathecal analgesia on early recovery of estimated glomerular filtration rate after robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 1-14.
- [40] ZARBOCK A, SCHMIDT C, VAN AKEN H, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(21): 2133-2141.
- [41] KASEPALU T, KUUSIK K, LEPNER U, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces kidney injury biomarkers in patients undergoing open surgical lower limb revascularisation: a randomised trial[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7098505.
- [42] PAPADOPOULOU A, DICKINSON M, SAMUELS T L, et al. Efficacy of remote ischaemic preconditioning on outcomes following non-cardiac non-vascular surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2023, 12(1): 9.
- [43] VARGA Z, FLAMMER A J, STEIGER P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [44] GUZIK T J, MOHIDDIN S A, DIMARCO A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1666-1687.

(收稿日期: 2023-07-18 修回日期: 2023-12-22)

(编辑: 石芸)