

· 论著 ·

远隔缺血后适应治疗对缺血性脑卒中患者神经功能保护作用的临床研究

王心颖¹, 丁文婷¹, 鲍双振², 高倩¹, 魏琰¹, 崔永健^{1*}

【摘要】 目的 探讨远隔缺血后适应治疗对缺血性脑卒中患者的神经保护作用。**方法** 选择衡水市哈励逊国际和平医院神经内科 2016 年 1 月—2017 年 6 月收治的 200 例缺血性脑卒中患者, 依据随机数字表法分为试验组 ($n=100$) 和对照组 ($n=100$)。对照组仅采用基础药物治疗, 试验组采用基础药物治疗加远隔缺血后适应治疗。记录两组治疗前及治疗 12 个月后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分及偏瘫现象发生率。**结果** 治疗前试验组与对照组 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 个月后试验组 NIHSS 评分 [(13.3 ± 2.1) 分] 较对照组 [(15.2 ± 1.8) 分] 明显降低 ($P<0.05$)。治疗前两组偏瘫现象发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 12 个月后试验组偏瘫现象发生率高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 远隔缺血后适应治疗能够明显提高缺血性脑卒中患者神经功能水平, 促进侧支循环建立, 具有神经保护作用, 值得在临床中推广应用。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 远隔缺血后适应; 神经功能

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.193

王心颖, 丁文婷, 鲍双振, 等. 远隔缺血后适应治疗对缺血性脑卒中患者神经功能保护作用的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21 (18): 2163-2166. [www.chinagp.net]

WANG X Y, DING W T, BAO S Z, et al. Remote ischemic postconditioning for improving the neurological function of patients with ischemic stroke [J]. Chinese General Practice, 2018, 21 (18): 2163-2166.

Remote Ischemic Postconditioning for Improving the Neurological Function of Patients with Ischemic Stroke WANG Xin-ying¹, DING Wen-ting¹, BAO Shuang-zhen², GAO Qian¹, WEI Yan¹, CUI Yong-jian^{1*}

1. Department of Neurology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

2. General Surgery Department, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

*Corresponding author: CUI Yong-jian, Associate chief physician; E-mail: cyj773@alyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of remote ischemic postconditioning (IP) on the improvement of neurological function of patients with ischemic stroke. **Methods** We enrolled 200 cases of ischemic stroke from Department of Neurology, Harrison International Peace Hospital in Hengshui between January 2016 and June 2017. Using random number table, we divided them into the experimental group ($n=100$) receiving basic drug treatment combined with IP and control group ($n=100$) receiving basic drug treatment alone. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores and the incidence of lateralization were recorded in the two groups before and 12 months after treatment. **Results** The NIHSS score was similar in both groups before treatment ($P>0.05$), but it was significantly decreased in the experimental group after 12-month treatment [(13.3 ± 2.1) scores vs. (15.2 ± 1.8) scores] ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of lateralization between the two groups before treatment ($P>0.05$), and the incidence of lateralization in the experimental group was higher than that of the control group after 12 months of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** IP could significantly improve the neurological function and promote the development of collaterals in the cerebral circulation, which is worth popularizing in clinical practice.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Remote ischemic preconditioning; Neurological function

脑梗死和短暂性脑缺血发作 (TIA) 是最常见的脑血管病, 发病率、致残率及致死率均较高, 我国近 70%

的脑血管病为缺血性脑卒中, 严重影响患者的身心健康及生活质量^[1-2]。溶栓治疗已被证实是目前最有效的治疗方法, 但由于溶栓时间窗的选择限制, 仅有少数患者受益^[3]。1986 年 MURRY 等^[4]制造了犬的心肌缺血模型并在该实验中首次发现缺血预适应治疗对缺血心肌有保护作用。随后, 远隔缺血后适应治疗对脑组织的保护

基金项目: 2016 年衡水市科技计划项目 (2016014115Z)

1.053000 河北省衡水市, 哈励逊国际和平医院神经内科

2.053000 河北省衡水市, 哈励逊国际和平医院普外科

*通信作者: 崔永健, 副主任医师;

E-mail: cyj773@alyun.com

作用在大量研究中被验证^[5-7],可能的机制是通过对患者远隔非重要部位实施短暂、重复的非致死性的轻度缺血刺激,以提高重要器官对致死性缺血-再灌注损伤的耐受能力,降低对神经元损伤的程度。本课题组对缺血性脑卒中试验组患者采用肢体缺血后处理,通过与对照组比较分析其对神经功能及脑血管结构的改善效果,证实远隔缺血后适应治疗对缺血性脑卒中的有效性、稳定性及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 年龄 40~80 岁,性别不限;(2) 符合缺血性脑卒中和 TIA 诊断标准^[8];(3) 入选时间为缺血性脑卒中或 TIA 发病 30 d 内;(4) 有症状性颅内责任动脉粥样硬化性狭窄,且狭窄程度为 50%~99%。

1.2 排除标准 (1) 应用溶栓治疗;(2) 入组前神经系统病情加重;(3) 患有无法控制的高血压或严重的心脏疾病;(4) 患有颅内肿瘤、动脉畸形、烟雾病等非动脉粥样硬化性血管狭窄;(5) 肝肾功能明显异常或有出血倾向;(6) 既往有颅内出血、视网膜出血或内脏出血史;(7) 远隔肢体病变。

1.3 临床资料 选择 2016 年 1 月—2017 年 6 月哈励逊国际和平医院神经内科收治的符合研究标准的患者 200 例,均告知研究内容并自愿签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.4 研究方法

1.4.1 分组及治疗方法 本试验为前瞻性研究,采用随机数字表法将研究对象随机纳入试验组($n=100$)和对照组($n=100$)。两组患者的性别、年龄及合并疾病比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表 1)。

两组患者入组后严格按照 2014 年美国卒中与 TIA 二级预防的指南^[9],采用卧床、维持循环稳定等方式来控制两组潜在危险因素。对照组仅使用基础药物治疗。在此基础上,试验组给予远端肢体循环加压缺血处理,即患者端坐,将血压袖套固定在双侧上臂,加压 200 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),1 次/d,加压 5 min,休息 5 min,循环 5 回,以达到远隔肢体缺血及复流循环的效果,持续处理 12 个月。同时,两组患者均不限制合并疾病及基础疾病(如高血压、糖尿病、高血脂等)

的诊治。试验组远端肢体循环加压缺血处理第 1 次由院内医护人员操作,并对患者及家属进行统一标准培训,第 2 次开始至试验结束由患者在家中自行操作。每 3 个月对患者进行 1 次随访,了解患者身体情况,对其治疗期间的安全性进行评估,并嘱患者发生任何不良事件时应及时告知负责医师。

1.4.2 观察指标 在治疗前及治疗 12 个月后分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对两组患者的神经功能(包括意识、上下肢运动、面部神经症状、共济失调、感觉及语言等方面)进行评分。

利用三维时间飞跃法磁共振血管成像(3D-TOFMRA)技术来评价两组患者侧支循环建立情况。在治疗前及治疗 12 个月后应用德国 Siemens 1.5 T 超导 MR 机行 3D-TOFMRA 检查,动脉期扫描选择 TR=36 ms, TE=10 ms, 偏转角 25°, 层厚 1 mm, 后进行最大强度投影(MIP)后处理。观察两组患者病变侧大脑后动脉(PCA)及大脑前动脉(ACA)偏利现象发生率。偏利现象表现:PCA 表现为主干增粗,两个终末支(距状沟动脉和顶枕动脉)增粗延长,颞下支增粗延长;ACA 表现为主干增粗,额底、额前内侧动脉增粗、延长。比较两组偏利现象发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分比较 治疗前两组 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 个月后试验组 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表 2)。

2.2 偏利现象发生率比较 治疗前两组偏利现象发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 个月后试验组偏利现象发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表 3)。

3 讨论

缺血性脑卒中是由多种原因引起的脑组织血液供应障碍,多为突发性疾病。可引起脑动脉的代偿功能障碍,当脑组织缺血严重时会导致神经元不可逆性损伤。目前

表 1 两组患者性别构成、年龄及合并疾病比较

Table 1 Comparison of the distribution of sex, age, and combined diseases between the two groups

组别	例数	性别 [n (%)]		年龄 (岁)	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	高血脂 [n (%)]
		男	女				
对照组	100	65 (65.0)	35 (35.0)	62.2 ± 8.3	69 (69.0)	20 (20.0)	37 (37.0)
试验组	100	69 (69.0)	31 (31.0)	61.3 ± 9.2	76 (76.0)	27 (27.0)	42 (42.0)
$\chi^2 (t)$ 值		0.362		0.483 ^a	1.229	1.363	0.523
P 值		0.547		0.631	0.268	0.243	0.470

注: ^a 为 t 值

表2 两组治疗前及治疗12个月后NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 2 Comparison of NIHSS scores between the two groups before and after 12 months of treatment

组别	例数	治疗前	治疗12个月后
对照组	100	16.1 ± 1.5	15.2 ± 1.8
试验组	100	16.4 ± 3.1	13.3 ± 2.1
<i>t</i> 值		1.045	4.726
<i>P</i> 值		0.297	0.001

表3 两组治疗前及治疗12个月后偏利现象发生率比较($\bar{x} \pm s$, %)
Table 3 Ipsilateral posterior cerebral artery and anterior cerebral artery laterality in the two groups before and after 12 months of treatment

组别	例数	治疗前	治疗12个月后
对照组	100	36.5 ± 1.0	37.9 ± 1.4
试验组	100	37.2 ± 0.9	42.6 ± 1.5
<i>t</i> 值		1.289	3.118
<i>P</i> 值		0.193	0.002

临床治疗多采用手术或药物治疗等方法,但效果不佳^[6]。溶栓疗法使阻塞的血管再通,恢复缺血脑组织的血供以防止缺血事件对脑组织造成不可逆的损害,虽然其被认为是目前攻克局灶性脑卒中最行之有效的方法,但由于难以把握溶栓适应证及溶栓时机,并且溶栓疗法产生的再灌注损害会加重神经系统的负荷,使得该疗法在临床中的应用受到了限制^[10-11]。因此,有学者提出着重探讨内源性的神经保护措施^[12-13],即远隔缺血后适应治疗,该疗法是指一个器官的重复缺血或缺氧,在该局部器官组织对缺血缺氧的耐受能力增高的同时,也显著增强了其他远隔器官或组织对缺血缺氧的耐受能力,例如一侧肢体缺血可明显增强对侧肢体和脑、心、肺、肝、肾等远隔器官的耐缺血、缺氧能力。本研究旨在对缺血性脑卒中患者行远隔缺血后处理,以期评价远隔缺血后适应治疗的长期安全性、有效性及治疗效果。

正确评价缺血性脑卒中的治疗效果,尤其是残损指标中影响患者日常生活质量的半身不遂、言语不利等神经功能缺损的情况对于指导临床治疗方案的选择具有重要意义,NIHSS包括意识、上下肢肌力、共济失调、失语及远端肢体功能等11个条目,评价指标客观,有良好的同时校度和预测效度,即对治疗效果的评估及预后的预测具有较高的可信度^[14],是目前用于评价脑卒中患者神经功能缺损程度最有效的评价工具,评分越高表示神经受损越严重^[15]。本研究中,远隔缺血后适应治疗12个月后试验组NIHSS评分低于对照组,表明远隔缺血后适应治疗能有效改善患者神经功能缺损状态,提高患者生活质量。2015年MENG等^[16]纳入68例症状性颅内动脉狭窄患者进行研究,所有患者接受标准的医疗管理,其中38例接受连续300 d,2次/d,5个循环反复双上肢缺血处理,300 d时对照组脑卒中复发率为26.7%,而处理组仅为7.9%,说明远隔缺血后适应治疗

有较好的二级预防作用。本研究进一步证明远隔缺血后适应治疗对神经功能恢复有较好的促进作用。

单电子发射计算机断层扫描(SPECT)可反映局部脑血流灌注变化,但鉴于其有创性,本研究使用颅脑磁共振血管成像(MRA)观察脑血管侧支循环建立情况,与对照组相比,试验组MRA显示的偏利现象发生率明显升高,在影像学上证实了远隔缺血后适应治疗可以促进侧支循环建立,有效保护缺血性脑卒中患者的神经系统功能。MENG等^[16]在2015年采用SPECT及经颅多普勒检查(TCD)发现,与对照组比较,远隔缺血后适应治疗患者脑灌注及血流增加明显,其与本研究结果一致。

远隔缺血后适应治疗机制目前不清楚,但对其机制及临床应用价值的探讨对脑血管病的治疗有一定的指导意义。HAHN等^[14]使用大鼠左侧大脑中动脉临时夹闭阻塞模型〔将大鼠的大脑中动脉(MCA)夹闭120 min后去除血管夹使血管再通〕对比了预适应治疗和后适应治疗的效果,结果表明,两种疗法治疗后梗死体积均减少,且后适应治疗后减少的梗死体积比预适应治疗更显著。另有实验表明远隔缺血后适应治疗对神经系统的防护与对心脏的防护机制相同,有早期相^[17-18],即远隔缺血后适应治疗能够减少高危梗死的发生率与复发率,这可能是由于被激活的腺苷、缓激肽、阿片类等内源性活性物产生的保护作用^[19]。一般认为在缺血情况下,组织内的ATP产生减少以无氧代谢为主,这样就无法产生足以维持细胞膜中离子泵活动、pH及钙的稳定、抗氧化等活动的能量。如果不能迅速恢复血流,缺血导致的损伤将会引起细胞凋亡,而这种损伤常是不可逆的。而血流再灌注可以迅速解决这一问题,但是大量氧气涌入会造成反应性氧活性物,该活性物会对缺血组织造成损害。近年来有研究证实,由于通透性转换孔(MPTP)受到线粒体ATP敏感性钾通道(KATP)膜电位的影响使得其通透性及活性变化导致细胞凋亡^[19]。常见的现象是MPTP变小,仅容1 500 kDa的小分子通过^[20],而小分子物质的快速涌入将活化氧化磷酸化过程中的解偶联作用导致线粒体膜电位消失促使细胞凋亡^[18]。而远隔缺血后适应治疗能够通过关闭这些通路来实现对脑组织的防护作用。在神经系统缺血动物模型中,远隔缺血后适应治疗可使变小的线粒体KATP开放^[20]并通过对蛋白激酶B(Akt)通道^[21]的上调发挥其对局灶性脑卒中患者神经系统的保护作用,因此认为远隔缺血后适应治疗对靶组织的防护是通过开放KATP进而限制开放通透性转换孔而实现的^[22]。

综上所述,远隔缺血后适应治疗对缺血性脑卒中有较好的疗效,能提高神经功能保护水平。其预防高危患

者发生梗死的具体机制还有待进一步的验证与探究。

作者贡献：王心颖进行文章的构思与设计，文章的可行性分析，撰写论文；丁文婷、鲍双振进行文献/资料收集、整理；高倩、魏琰进行论文的修订，英文的修订；崔永健负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WANG Y, CUI L, JI X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(4): 355-361. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00584.x.
- [2] DIRNAGL U, SIMON R P, HALLENBECK J M. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection [J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(5): 248-254. DOI: 10.1016/S0166-2236(03)00071-7.
- [3] 李春梅, 张兴华, 马晓静, 等. 肢体缺血后处理对兔急性心肌梗死再灌注损伤的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(12): 2332-2335. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-4718.2006.12.009.
- [4] MURRY C E, JENNINGS R B, REIMER K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.
- [5] ZHAO H, SAPOLSKY R M, STEINBERG G K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(9): 1114-1121. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600348.
- [6] 何洁, 吉训明. 颅内动脉狭窄患者行远隔缺血后适应治疗的单光子发射计算机断层摄影评价研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(10): 1016-1019. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.10.003.
- [7] 崔潇文, 任长虹, 吉训明, 等. 远隔肢体缺血后适应对大鼠MCAO模型血管重塑的影响[J]. *潍坊医学院学报*, 2014, 36(6): 257-259. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3101.2014.04.006.
- [8] 高建波, 张颖, 娄建石, 等. 无创性延迟肢体缺血预适应对大鼠缺血再灌注损伤心肌持续保护效应[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1691-1695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.027.
- [9] WALTER N, KERNAN, BRUCE O, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: a guide line for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [10] ROTHWELL P M, GILES M F, FLOSSMANN E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack [J]. *Lancet*, 2005, 366(9479): 29-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66702-5.
- [11] 李郁, 陈垦, 徐在成, 等. MG53在下肢远程缺血预适应保护肺缺血再灌注损伤中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(5): 409-413. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409018.
- [12] LI Y, CHEN K, XU Z C, et al. Protective role of mitsugumin 53 in lung ischemic/reperfusion injury after limb remote ischemic preconditioning in rats [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2015, 37(5): 409-413. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201409018.
- [13] NIKKOLA E, LAIWALLA A, KO A, et al. Remote ischemic conditioning alters methylation and expression of cell cycle genes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2445-2451. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009618.
- [14] 许华山, 陈胜喜, 罗万俊, 等. 应激对缺血预适应心肌细胞凋亡的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(5): 477-482. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.05.007.
- [15] HAHN C D, MANLHIOT C, SCHMIDT M R, et al. Remote ischemic per-conditioning: a novel therapy for acute stroke? [J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2960-2962. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.622340.
- [16] ZHAO H. The protective effects of ischemic postconditioning against stroke: from rapid to delayed and remote postconditioning [J]. *Open Drug Discov J*, 2011, 5: 138-147. DOI: 10.2174/1877381801002010138.
- [17] MENG R, ASMARCO K, MENG L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis [J]. *Neurology*, 2012, 79(18): 1853-1861. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827176a.
- [18] YETGIN T, MANINTVELD O C, GROEN F, et al. The emerging application of remote ischemic conditioning in the clinical arena [J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(6): 279-287. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31826c15aa.
- [19] SUN J, TONG L, LUAN Q, et al. Protective effect of delayed remote limb ischemic postconditioning role of mitochondrial K(ATP) channels in a rat model of focal cerebral ischemic reperfusion injury [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(5): 851-859. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.199.
- [20] MOSKOWITZ M A, LO E H, LADECOLA C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments [J]. *Neuron*, 2010, 68(11): 161. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
- [21] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 334-341. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.029.
- [22] 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(21): 439-444. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592162.
- [23] REN C, YAN Z, WLEI D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats [J]. *Brain Research*, 2009, 1228: 88-94. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.029.

(收稿日期: 2017-12-20; 修回日期: 2018-03-10)

(本文编辑: 赵跃翠)