

远隔缺血后处理联合脑心通对大动脉粥样硬化型脑梗死的脑保护作用

李华钢 刘煜敏 孙冬

【摘要】 目的 探讨远隔缺血后处理(RIPostC)联合脑心通对大动脉粥样硬化型脑梗死的脑保护作用。**方法** 将 120 例大动脉粥样硬化型脑梗死患者随机分为对照组(脑心通组)、RIPostC 组和 RIPostC + 脑心通组,每组各 40 例;3 组均按照缺血性脑卒中二级预防指南用药,并严格控制高血压、高血糖等危险因素。**结果** 经过 6 个月的干预后 RIPostC + 脑心通组的症状改善率显著高于对照组(77.5% vs 32.5%, $P < 0.01$)。RIPostC 组症状改善率为 52.5%,与对照组比较无显著差异($P = 0.056$),但显著低于 RIPostC + 脑心通组($P = 0.017$);与治疗前比较,3 组患者治疗后的 NIHSS 评分均显著降低($P < 0.01$),且治疗后 RIPostC + 脑心通组的 NIHSS 评分显著低于 RIPostC 组($P < 0.05$);治疗后 RIPostC 组和 RIPostC 组 + 脑心通组患者 BI 指数均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);RIPostC + 脑心通组的脑梗死再发率显著低于对照组(5% vs 20%, $P = 0.044$)。**结论** 远隔缺血后处理具有显著的脑保护作用,能够有效改善大动脉粥样硬化型脑梗死患者的神经功能缺损以及降低脑梗死的再发生,且 RIPostC 联合脑心通治疗效果更佳。

【关键词】 远隔缺血后处理 脑缺血 脑心通 神经功能缺损评分

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0282-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.006

Neuroprotective effect of remote ischemic post conditioning combined with Naoxintong capsule on patients with LAA cerebral infarction Li Huagang, Liu Yumin, Sun Dong. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071

【Abstract】 Objective To investigate the effect of remote ischemic post conditioning combined with Naoxintong capsule on patients with large artery atherosclerosis (LAA) cerebral infarction. **Methods** A total of 120 patients with LAA cerebral infarction were randomly divided into control group (Naoxintong group), RIPostC group and RIPostC + Naoxintong group, 40 cases in each group. All groups were in strict accordance with the medication of ischemic attack secondary prevention guidelines controlled the risk factor, such as hypertension, hyperglycemia. **Results** After six months of treated intervention, compared with control group the symptoms of patients were improved significantly in RIPostC + Naoxintong group (77.5% vs 32.5%, $P < 0.01$). The symptoms improvement rate in RIPostC group was 52.5%, which was not different from that in control group ($P = 0.056$), but significantly lower than that in RIPostC + Naoxintong group ($P = 0.017$). Compared with before treatment, the NISSH scores of the three groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.01$), and the score of RIPostC + Naoxintong group was lower than that of RIPostC group ($P < 0.05$). The barthel index of RIPostC + Naoxintong group and RIPostC group after treatment was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The recurrent rate of cerebral infarction in RIPostC + Naoxintong group was significantly lower than that in control group (5% vs 20%, $P = 0.044$). **Conclusion** Remote ischemic post conditioning had obviously cerebral protective effect, which could effectively improve the neurological deficits and reduce the recurrence of cerebral infarction in patients with LAA cerebral infarction, and RIPostC combined with Naoxintong had more effective result.

【Key words】 RIPostC Cerebral ischemia Naoxintong capsule Neurological deficit score

远隔器官缺血后处理(remote ischemic post

conditioning, RIPostC)是指在 1 个器官(如心脏)缺血期间通过对另 1 个更能耐受缺血的远隔器官(如肢体)进行短暂缺血/再灌注处理,其效应可以减

轻这个器官(如心脏)对后继发生长时间的缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)^[1]。近年来脑梗死发病率显著升高,且病死率和致残率较高,对人类健康产生严重威胁^[2]。对非生命重要器官实施 RPostC 来保护已经发生缺血的心、脑等生命重要器官具有重要的临床意义。大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)脑梗死是最常见的脑梗死类型^[3],远隔器官缺血后处理对该类患者是否均有脑保护作用目前尚不清楚。本研究通过随机对照研究,探讨远隔缺血后处理联合脑心通治疗对 LAA 型脑梗死患者的脑保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月 - 2016 年 1 月在本院神经内科住院治疗的大动脉粥样硬化型脑梗死患者 120 例,并随机分为对照组、RPostC 组和 RPostC 联合脑心通组,每组各 40 例。所有患者均接受血压、血糖和血脂等血管危险因素检测,并控制血管危险因素在正常范围内。患者临床资料见表 1,3 组患者的性别、年龄以及疾病史、治疗前神经功能缺损评分无明显差异($P>0.05$)。

表 1 脑梗死患者临床资料比较($n=40$)				
指标	对照组	RPostC 组	RPostC+ 脑心通组	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.5 \pm 8.4	69.1 \pm 9.4	68.3 \pm 8.5	>0.05
女性(%)	53.30	56.70	53.30	>0.05
高血压病(%)	83.3	83.3	80.0	>0.05
糖尿病(%)	33.3	36.7	30.0	>0.05
高脂血症(%)	46.7	43.3	50.0	>0.05
房颤(%)	13.3	13.3	10.0	>0.05
脑梗死体积 ($\bar{x}\pm s$,mL)	65.5 \pm 20.4	71.3 \pm 18.4	70.6 \pm 18.1	>0.05

1.2 入选标准 所有研究的病例均符合第四届全国脑血管病学术会议制订的急性脑梗死诊断标准,并经 CT 或核磁共振(MRI)检查证实。所有患者均为第 1 次发生脑梗死症状,起病后 3 d 内,年龄 >18 岁,所有患者及其家属均能明确了解本研究的意义和目的,且自愿参加本研究以及自愿签署知情书。

LAA 型脑梗死患者的入选标准为颈动脉超声波扫描或者多普勒扫描确认颈内动脉闭塞或狭窄面积达到血管横截面积的 50%。MRA 或 CTA 检测颅内外动脉(颈动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、椎基底动脉)闭塞或狭窄面积达到血管横截面积的 50%。

1.3 治疗 and 安全性评估 3 组均按照 2014 年美国卒中二级预防指南用药^[4],并严格控制危险因素。RPostC 组患者在采用与对照组相同用药标准的同时,每天 1 次双侧上臂使用血压袖带诱导肢体缺血适应,缺血加压至 200 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)维持 5 min 后放气休息 5 min 为 1 个循环,每次训练 5 个循环。RPostC + 脑心通组在进行 RPostC 治疗同时再加服用脑心通胶囊,3 次/d,每次 4 粒口服。所有患者均连续治疗 6 个月,且治疗期间通过检查患者血压、心率以及其他反应进行安全性评估。

1.4 治疗效果评估 治疗 6 个月后采用 MRI 检测患者有无新发脑梗死;采用 NIHSS 评分评估患者神经功能损伤,分值越高患者神经功能缺损程度越严重;采用 Barthel 指数评估患者日常行为活动能力,总分为 100 分,分值越低患者生活自理能力越差。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件;计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 LAA 患者治疗前后临床资料比较 3 组 LAA 脑梗死患者经过 6 个月治疗后发现,对照组中有 13 例患者症状出现明显改善,RPostC 组有 21 例患者症状发生明显改善,而 RPostC + 脑心通组则有 31 例患者症状发生明显改善。RPostC + 脑心通组患者症状改善情况显著优于对照组和 RPostC 组($P<0.05$)。RPostC + 脑心通组患者新发脑梗死率也显著低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 3 组 LAA 型脑梗死患者治疗 6 个月后 临床症状[例(%)]					
组别	例数	症状改善情况		新发脑梗死	
		改善	未改善	有	无
对照组	40	13(32.5)	27(67.5)	8(20.0)	32(80.0)
RPostC 组	40	21(52.5)	19(47.5)	5(12.5)	35(87.5)
RPostC+脑心通组	40	31(77.5)* Δ	9(22.5)	2(5.0)*	38(95.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 RPostC 组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 3 组 LAA 型脑梗死患者治疗前后 NIHSS 评分比较 3 组患者治疗前的 NIHSS 评分比较无显著差异($P>0.05$)。经过治疗后 3 组患者的 NISHH 评分较治疗前有所下降($P<0.01$)。RI-

PostC 组和 RPostC + 脑心通组的 NIHSS 评分显著低于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$), 且 RPostC 联合脑心通治疗组的 NIHSS 评分显著低于 RPostC 组 ($P<0.05$) (表 3)。

表 3 3 组 LAA 型脑梗死患者治疗前后 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照组	40	12.05 \pm 1.31	8.39 \pm 1.17
RPostC 组	40	12.28 \pm 2.16	6.73 \pm 2.47*
RPostC + 脑心通组	40	11.73 \pm 2.71	5.29 \pm 2.99 $\blacktriangle\Delta$

注:与对照组比较, * $P<0.05$, $\blacktriangle P<0.01$; 与 RPostC 组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 治疗后 3 组 LAA 型脑梗死患者 Barthel 指数检测 RPostC 组和 RPostC 组 + 脑心通组患者 BI 指数高于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$); RPostC 组 + 脑心通组患者 BI 指数显著高于 RPostC 组 ($P<0.05$) (图 1)。

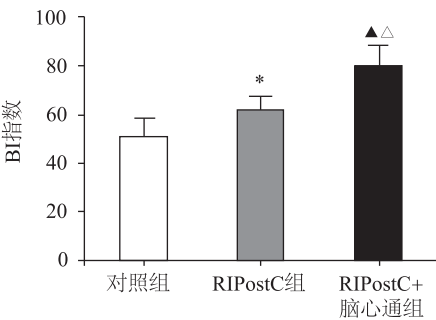


图 1 3 组患者治疗后 Barthel 指数 与对照组比较, * $P<0.05$, $\blacktriangle P<0.01$; 与 RPostC 组比较, $\Delta P<0.05$

3 讨论

远隔缺血预适应和后适应现象均被认为是机体缺血事件中强有力的内源性保护方法。虽然脑缺血预处理需要在缺血前给予预处理,而在临床工作中急性缺血事件的发生很难预测,也就很难在急性缺血事件之前给予预处理,因此限制了缺血预处理在临床中的应用。RPostC 是缺血事件发生后在再灌注之前给予后处理,便于掌握时机,有较强的可控性,故可能具有更直接的临床应用价值^[5]。近年来,缺血后适应已经成为缺血性脑卒中的另一研究热点。本研究 RPostC 能够显著改善 LAA 型脑梗死患者的神经功能损伤,降低新发脑梗死的发生率,对 LAA 型脑梗死的治疗具有显著疗效,且联合脑心通的治疗效果更佳。

骨骼肌短暂性缺血被认为是一种有效的缺血适应处理的器官。人的四肢对缺血的耐受性较强,而且容易观察缺血程度,因此成为实现远隔脑缺血后适应的首选操作部位^[6]。2002 年 Kharbanda 等在临床前研究中首次针对人上臂使用血压袖带诱导肢体缺血适应,即 3 个循环的 5 min 缺血(加压至 200 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)/5 min 再通(放)气,并证实这种处理对上臂内皮细胞功能和循环白细胞聚集无不良影响^[7]。缺血后处理影响脑血流的变化,调节自由基的产生、内皮细胞功能、血脑屏障完整性以及炎症反应等相关事件,从而改善神经元中的内皮细胞、星胶质细胞和周细胞的相互作用,调节下游细胞信号通路(Akt 途径、MAPK 途径以及 Caspase 途径等)来发挥保护作用^[8]。本研究通过对患者双侧上臂进行缺血适应处理,结果发现治疗 6 个月以后 LAA 型脑梗死患者的病情得到显著改善。对小鼠心肌缺血模型和股动脉缺血模型的研究也发现,实施缺血和再灌注可以有效地缓解心肌缺血再灌注损伤以及降低脑梗死体积和神经功能缺损评分^[9-10]。

脑心通胶囊是由黄芪、当归、川穹、红花、丹参、桂皮、全蝎、水蛭、地龙等组成,具有抗凝、抑制血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗氧化和钙拮抗等药理疗效,对血管内皮细胞、血管平滑肌细胞有保护作用。刘占伟等研究也证实脑心通具有抑制和稳定动脉粥样硬化的作用^[11]。刘汉兴等学者对血管性认知功能障碍患者的研究也发现,脑心通能够显著改善无痴呆血管性认知功能障碍患者的认知功能^[12]。Dezfulian 等对 RPostC 的临床研究也证实远隔缺血处理可以有效改善患者神经功能损伤^[13]。本研究发现 RPostC 结合脑心通治疗能够显著改善 LAA 型脑梗死患者病情,降低 LAA 型脑梗死患者的神经功能缺损,且 RPostC 联合脑心通的治疗效果显著优于 RPostC 结合常规药物的治疗效果,说明 RPostC 对患者脑功能具有保护作用,且联合服用脑心通治疗效果更佳。

许多动物实验研究已经证实 RPostC 对心、脑、肝脏、脊髓以及肾脏等重要脏器具有保护作用,但 RPostC 的脑保护作用仍缺乏足够的临床证据^[14]。RPostC 具有操作简单且效果确切以及无创伤、无需手术等优点,因此具有广阔的临床应用前景。目前国内已将其应用于缺血性脑卒中的相关研究中,但仍需要大量的前瞻性、随机对照临床试验

研究进行验证。本研究基于 LAA 型脑梗死的不良预后特点,将 RPostC 联合脑心通胶囊引入到缺血性脑卒中的治疗过程中,可显著改善患者预后以及减轻缺血性脑损伤,对缺血性脑卒中的治疗具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning-Brief renal ischemia and reperfusion applied beforecoronary artery reperfusion reduces myocardial infarct sizevia endogenous activation of adenosine receptors[J]. *Archiv Für Kreislaufforschung*, 2005, 100(5):404-412.
 - [2] 鲁慧. 肢体远隔缺血预适应在缺血性脑血管病患者中的应用效果分析[J]. *世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊*, 2016, 16(80):137,158.
 - [3] 周志全,黄颖妍,宋海锋,等. 脑梗死 TOAST 分型与同型半胱氨酸和尿酸水平关系的研究[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(13):17-19.
 - [4] 韩芳,李双,曹克刚. 关于 2014 年美国脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南更新的解读与思考[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015(1):28-32.
 - [5] Lavi S, Dalfonso S, Diamantouros P, et al. Remote ischemic postconditioning during percutaneous coronary interventions; remote ischemic postconditioning-percutaneous coronary intervention randomized trial[J]. *Circulation-Cardiovascular Interventions*, 2014, 7(2):225-232.
 - [6] 曹金强,任长虹,吉训明. 远隔缺血后适应实施方案及机制研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(9):121-123.
 - [7] Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo[J]. *Circulation*, 2002, 106(23):2881-2883.
 - [8] 付振强综述,张博爱,贾延劼. 缺血后处理脑保护研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(2):128-131.
 - [9] Penna C, Mancardi D, Raimondo S, et al. The paradigm of postconditioning to protect the heart[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(2):435-458.
 - [10] 张营,赵海苹,吉训明,等. 远隔缺血后适应对脑缺血/再灌注损伤保护作用的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(6):844-850.
 - [11] 刘占伟. 用脑心通胶囊联合阿托伐他汀钙片对脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者进行治疗的效果分析[J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(9):175-176.
 - [12] 刘汉兴,章军建,王庆,等. 脑心通治疗血管性认知障碍的临床研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 18(2):103-105.
 - [13] Dezfulian C, Garrett M, Gonzalez NR. Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection[J]. *Translational Stroke Research*, 2013, 4(1):19-24.
 - [14] 胡胜,熊利泽. 远程缺血预处理研究进展[J]. *上海医学*, 2010, 33(6):598-601.
 - (2017-10-13 收稿)
-
- (上接第 270 页)
- [12] Dai Y Y. Risk factors for recurrence of large atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017, 37(12):1678-1682.
 - [13] XU Z-h, Jiao J-r, Yang R, et al. Aspirin resistance; clinical significance and genetic polymorphism[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2012, 40(1):282-292.
 - [14] Brahmabhatt R, Carter SA, Hicks SC, et al. Identifying risk factors for surgical site complications after laparoscopic ventral hernia repair; evaluation of the ventral hernia working group grading system[J]. *Surgical Infections*, 2014, 15(3):187-193.
 - [15] Sone H. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions; additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1):145-147.
 - [16] Papatheanasiou AG. Tselepis, Resistance to Aspirin and Clopi-
 - dogrel; Possible Mechanisms, Laboratory Investigation, and Clinical Significance[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2007, 48(6):352-363.
 - [17] Mrdovic I, Colic M, Savic L, et al. Clinical significance of laboratory-determined aspirin poor responsiveness after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2016, 30(2):151-158.
 - [18] Aydin A, Atar I, Gulemz O, et al. The clinical significance of aspirin resistance in patients with chest pain[J]. *Clinical Cardiology*, 2010, 33(3):E1-E7.
 - [19] 于丽红,王栋先,李雅慧,等. 脑梗死复发与阿司匹林抵抗及中医体质的相关性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015(10):1205-1209.
 - [20] Sun H. Relationship between fibrinogen B beta gene FGB-455G/A polymorphism and atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2004, 21(4):382-385.
 - (2018-11-02 收稿)