

肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓减轻急性脑梗死患者神经功能缺损并改善预后

苏俊¹ 李鑫海^{2*}

湖北省汉川市人民医院¹ 神经内科² 康复医学科,湖北汉川 431600

摘要 目的:探讨肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)患者的疗效。方法:将湖北省汉川市人民医院2017年6月-2018年7月收治的98例ACI患者按照年龄及危险因素等分层匹配,分为对照组和联合组,各49例。2组患者均给予常规治疗,对照组给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行超早期静脉溶栓治疗,联合组给予肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗。比较2组患者治疗前、后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良Rankin量表(mRS)评分;对比临床疗效及不良反应;治疗后随访半年,采用格拉斯哥预后量表(GOS)评估患者的预后情况。结果:治疗后2组患者NIHSS及mRS评分降低,且联合组更低(P 均 <0.05);联合组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且均可耐受;联合组预后良好率明显高于对照组(95.92% vs 81.63%, $P<0.05$)。结论:肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗ACI患者能够减轻患者神经功能的缺损,提升患者的综合生活能力。

关键词 肢体缺血预适应; 静脉溶栓; 急性脑梗死; 预后

中图分类号 R743.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210612

Limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis can reduce neurological deficit and improve prognosis in patients with acute cerebral infarction SU Jun¹, LI Xin-hai^{2*}. ¹Department of Neurology, ²Rehabilitation Medicine Department, Hanchuan People's Hospital of Hubei Province, Hanchuan 431600, China

Corresponding author: LI Xin-hai, E-mail: 305699173@qq.com

Abstract Objective: To explore the therapeutic effect of limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis for patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: Matching by age and risk factors, 98 patients with ACI treated in Hanchuan People's Hospital of Hubei Province from June 2017 to July 2018 were divided into control group ($n=49$) and combined group ($n=49$). Both groups were given routine treatment, the control group was given recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for ultra-early intravenous thrombolysis, and the combined group was given limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolysis. The scores of NIHSS and modified Rankin scale (mRS) were compared between the two groups before and after treatment. The clinical efficacy and adverse reactions were compared. Glasgow outcome scale (GOS) was used to evaluate the prognosis of patients after six months of follow-up. Results: After treatment, the NIHSS and mRS scores of the two groups decreased, and those in the combined group were lower than in the control group ($P<0.05$). The total effective rate in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$), and the adverse reactions were tolerated. The good prognosis rate in the combined group was 95.92%, which was significantly higher than that in the control group (81.63%) ($P<0.05$). Conclusion: Limb ischemic preconditioning combined with ultra-early intravenous thrombolytic therapy can alleviate the neurological deficits of ACI patients, and improve the comprehensive living ability of patients.

Key words Limb ischemic preconditioning; Intravenous thrombolysis; Acute cerebral infarction; Prognosis

目前,国内外对急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者常给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓^[1]。超早期(发病3h内)静脉溶栓可迅速恢

复ACI患者脑血管再灌注,有效缓解患者缺血病灶神经功能的损伤,改善预后。但溶栓治疗后血管再通率较低,部分患者神经功能无明显改善,会出现出血转化,造成再灌注损伤等缺点^[2]。研究证实^[3,4],

* 通信作者:李鑫海, E-mail: 305699173@qq.com, 湖北省汉川市人民大道特1号

近年来,肢体缺血预适应处理有明显保护心脑血管的作用。本研究观察肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓对 ACI 患者的疗效及其预后的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集湖北省汉川市人民医院 2017 年 6 月-2018 年 7 月收治的 98 例 ACI 患者,按照年龄及危险因素等分层匹配分,为对照组和联合组,各 49 例。对照组(男 30,女 19),年龄 45~63 岁,平均(54.5±6.4)岁,发病到治疗时间 2~3 h,平均(2.16±0.26)h,其中合并高血压 20 例、高血脂 16 例、糖尿病 13 例。并依据中国缺血性卒中分型诊断(China ischemic stroke subclassification, CISS)进行病因分型,其中大动脉粥样硬化 13 例,心源性卒中 11 例,穿支动脉 11 例,其他病因 9 例,病因不确定 5 例;联合组(男 29,女 20),年龄 46~62 岁,平均(53.7±5.8)岁,发病到治疗时间 2~3 h,平均(2.12±0.25)h,其中合并高血压 20 例、高血脂 17 例、糖尿病 12 例,其中病因为大动脉粥样硬化 12 例,心源性卒中 11 例,穿支动脉 12 例,其他病因 10 例,病因不确定 4 例。2 组患者的基本资料比较,差异无统计学意义,有可比性(P 均>0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:发病至就诊时间<3 h 者;无溶栓禁忌证者;心、肝、肾功能正常者;无认知障碍或精神异常者。排除标准:对本研究使用药品过敏者;有明显出血倾向或近期口服抗凝药物者;近期有严重颅脑外伤、疑似蛛网膜下腔出血及颅内出血等现象者;下肢深静脉栓塞者;伴有其他严重患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 2 组患者依据不同病因分型均给予常规治疗^[5]:主要包括抗凝、调脂稳斑、纠正电解质紊乱、调控血压、血糖及营养支持等,并给予常规康复措施,主要包括适度肢体活动锻炼、戒烟戒酒、吞咽及言语表述训练、控制饮食及体重、避免过度劳累等,并均实施二级预防方案,使用药物包含抗凝药物、抗血小板聚集药物、他汀类药物、降压及降糖药物等。治疗时间 21 d。

对照组在常规治疗的基础上采用超早期静脉溶栓治疗:采用 rt-PA(广州铭康生物工程有限公司,国药准字 S20150001,规格:50 mL/瓶)对发病在 3 h 内 ACI 患者行静脉溶栓治疗,按照患者体重计算用量(0.9 mg/kg),最大剂量≤90 mg,首先静脉推注其总

量的 10%,1 min 推注完毕,剩余 90% 加入 100 mL 生理盐水中,静脉滴 1 h。

联合组在进行超早期静脉溶栓治疗前,采用肢体缺血预适应治疗:通过血压计袖带压迫患者一侧肢体的肱动脉,充气至 200 mmHg 造成远端缺血,持续 5 min,然后再放气造成远端再灌注 5 min,连做 3 个循环。1 次/d,连续治疗 7 d。

观察指标 对比 2 组患者治疗前、后神经功能缺损情况和综合生活能力,其中前者采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价患者神经功能缺损情况^[6],NIHSS 评分越高,说明患者的神经功能受损程度越严重。后者采用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评价患者的综合生活能力,分为完全无症状、有症状但未见明显残障、轻度残障、中度残障、重度残障和严重残障 6 个等级,分别给予 1、2、3、4、5、6 分进行评定。

对比临床疗效。参照中华神经科学会评定标准^[7]:神经功能缺损评分减少幅度≥91%为基本治愈;神经功能缺损评分减少幅度 46%~91%为显效;神经功能缺损评分减少幅度 18%~46%为有效;神经功能缺损评分减少<18%为无效。总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数×100%。

对比 2 组患者的不良反应。常规药物治疗主要不良反应为头晕、呕吐等;肢体缺血预适应主要不良反应为肢体疼痛;超早期静脉溶栓主要不良反应为皮下出血、血尿等。

通过格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)对比 2 组预后情况,治疗后半年评价患者的预后^[8],评价标准如下:①恢复良好:患者有轻度的缺陷,基本可以正常工作生活;②轻度残疾:能够自己独立生活,神经功能受到轻微损伤,可在照顾下工作;③重度残疾:生活需要被照料,意识较清醒;④植物状态:无意识,患者只是有最小的反应;⑤死亡。预后良好率=(恢复良好+轻度残疾)/总例数×100%。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,若理论频数在 1~5 之间则需校正,以秩和检验 2 组间等级分布的数据差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

NIHSS 及 mRS 评分 2 组在治疗期间均无死亡

病例。治疗前2组患者NIHSS及mRS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2组治疗后较治疗前降低,且联合组治疗后更低(P 均 < 0.05),见表1。

临床疗效 联合组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

不良反应 治疗期间,联合组皮下出血2例,肢体疼痛2例,血尿1例,恶心1例,共6例,不良反应发生率为12.24%(6/49);对照组皮下出血2例,血尿1例,恶心1例,共4例,不良反应发生率为8.16%(4/49),2组比较差异无统计学意义(校正 $= 0.111, P = 0.739$)。

GOS预后情况 2组的预后情况分布差异显著,联合组预后良好率高于对照组(P 均 < 0.05),见表3。

讨论

ACI发病机制复杂,由于多种因素导致供应脑部血液的动脉出现血栓和动脉粥样硬化,管腔狭窄甚至闭塞,使脑部供血不足而发病,会引起神经功能缺损,导致患者运动、吞咽及言语等功能障碍,生活无法自理,给家庭带来较大负担^[9,10]。早期静脉溶栓治疗是目前普遍推广的方法,早期静脉溶栓治疗可改善患者远期预后,但即使在超早期接受rt-PA静脉溶栓治疗,部分患者的神经功能仍无明显改善,

且存在静脉溶栓血管再通率偏低、出血转化、脑灌注损伤等不足^[11,12]。

本研究发现,2组患者治疗后NIHSS评分及mRS量表评分均较治疗前降低,且联合组治疗后更低,说明肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗ACI患者可缓解神经功能损伤,提高患者的生活质量。NIHSS是为了对急性脑卒中患者进行研究治疗而设计的神经功能检查量表,可1d内多次进行检查,重测信度无显著差别,内容一致性好^[13]。mRS量表评分主要是对患者综合生活能力进行评估。大脑作为人体的重要器官,血流供应丰富,对缺血极为敏感,当发生缺血再灌注损伤时可能会影响患者的脑氧合功能,从而造成脑组织的损伤^[14]。对器官进行原位缺血预处理易造成靶细胞受损,而对上侧肢体进行缺血预适应处理相对安全,并可提高心、脑等器官对缺血损伤的耐受力。有学者研究发现,预先给予短暂、反复的肢体缺血预适应处理可以诱导机体自身产生内源性的保护机制,通过神经、体液及自身反应调节,调动机体内源保护因子,多效能、多靶点抵御对脑组织造成的伤害,降低脑缺血再灌注损伤,具有简洁性及无创性的特点^[15,16]。王梓等^[17]发现缺血预适应处理能降低缺血再灌注损伤,减少脑细胞凋亡。Liang等^[18]研究发现肢体缺血预适应处理在脑缺血再灌注损伤中能通过Notch1神经元通

表1 2组患者治疗前、后NIHSS及mRS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	NIHSS 评分		mRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	49	12.35 ± 2.61	8.56 ± 1.16 [*]	5.12 ± 0.62	3.16 ± 0.21 [*]
对照组	49	12.42 ± 2.33	9.86 ± 2.14 ^{*#}	5.23 ± 0.42	4.06 ± 0.34 ^{*#}
<i>t</i> 值		0.140	3.738	1.028	15.765
<i>P</i> 值		0.889	0.000	0.306	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与联合组比较,[#] $P < 0.05$

表2 2组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例	基本治愈	显效	有效	无效	有效合计(%)
联合组	49	22(44.90)	15(30.61)	11(22.45)	1(2.04)	48(97.96)
对照组	49	18(36.73)	14(28.57)	10(20.41)	7(14.29)	42(85.71)
Z/χ^2 值			5.654			4.900
<i>P</i> 值			0.021			0.027

表3 2组患者GOS预后情况比较[例(%)]

组别	例	恢复良好	轻度残疾	重度残疾	植物状态	死亡	预后良好
联合组	49	28(57.14)	19(38.78)	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	47(95.92)
对照组	49	24(48.98)	16(32.65)	5(10.20)	3(6.12)	1(2.04)	40(81.63)
Z/χ^2 值				5.869			5.018
<i>P</i> 值				0.018			0.025

路的下游靶点来保护神经。本研究中,联合组总有效率明显高于对照组,提示肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 可提高临床疗效,且肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓治疗 ACI 安全可靠。

本研究联合组预后良好率明显高于对照组。提示肢体缺血预适应联合超早期 rt-PA 静脉溶栓治疗可以有效改善 ACI 患者预后情况。肢体缺血预适应可激发机体内在对缺血再灌注损伤的保护机制,通过对远端器官进行短暂的缺血刺激提高局部或全身对缺血再灌注损伤的耐受力,同时通过神经及体液多途径神经信号的转导通路,对缺血再灌注的重要组织及器官产生保护作用,降低由于严重缺血导致的损伤,改善患者的预后情况。

综上所述,肢体缺血预适应联合超早期静脉溶栓可有效缓解 ACI 患者神经功能的缺损、提升患者的综合生活能力,增强临床疗效,安全可靠且预后良好。

参考文献

- Ehrlich ME, Liang L, Xu H, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke patients with history of stroke plus diabetes mellitus[J]. *Stroke*, 2019, 50(6):1497-1503.
- 张榆佳, 吴萍, 许平, 等. 三七总皂甙对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2):264-270.
- Hu YQ, Chen W, Yan MH, et al. Ischemic preconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24):5736-5744.
- Coverdale NS, Hamilton A, Petsikas D, et al. Remote ischemic preconditioning in high-risk cardiovascular surgery patients: a randomized-controlled trial[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 30(1):26-33.
- 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 28(4):246-257.
- Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, et al. The reliability of

stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1999, 67(2):81-93.

- 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381-383.
- Bond MR, Jennett WB, Brooks DN, et al. The nature of physical mental and social deficits contributing to the categories of good recovery moderate and severe disability in the Glasgow Global Outcome Scale [J]. *Acta Neurochir Suppl(Wien)*, 1979, 28(1):126-133.
- 刘辉均, 田小文, 刘承春. 急救标准流程对脑卒中患者的疗效及其安全性的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):55-56+88.
- Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Serum neurofilament light chain concentration correlates with infarct volume but not prognosis in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8):2242-2249.
- 蒋陈晓, 杨婷, 郝有丽, 等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):41-43, 68.
- 秦冰, 林银瑶, 陆正齐. 多学科协作模式改变缺血性卒中超早期重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓的预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1):46-50.
- 常思远, 许予明. NIHSS 的再评价[J]. *神经损伤与功能重建*, 2011, 6(4):305-308.
- Hernandez-Encarnacion L, Sharma P, Simon R, et al. Condition-specific transcriptional regulation of neuronal ion channel genes in brain ischemia [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2017, 9(6):192-201.
- 张婧, 邹玉安, 薛茜, 等. 缺血预处理对大鼠大脑皮质晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体 4 的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(1):83-86.
- Struck R, Wittmann M, Müller S, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on intestinal ischemia-reperfusion injury in adults undergoing on-pump CABG surgery: a randomized controlled pilot trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(3):1243-1247.
- 王梓, 邢宏义, 范宇葱, 等. 缺血预处理通过抑制精氨酸-tRNA 合成酶和 Caspase-3 表达减少脑梗死大鼠脑细胞的凋亡[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(12):1214-1221.
- Liang W, Lin C, Yuan L, et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF- κ B pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):181.

(2019-09-11 收稿 2020-05-18 修回)

(上接第 467 页)

- Brady WJ, Syverud SA, Beagle C, et al. Electrocardiographic ST-segment elevation the diagnosis of acute myocardial infarction by morphologic analysis of the ST segment [J]. *Acad Emerg Med*, 2001, 8(10):961-967.
- Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4):626-632.

- Shu J, Zhu T, Yang L, et al. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: Cellular and clinical linkage [J]. *J Electrocardiol*, 2005, 38(4-suppl):26-32.
- Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, et al. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005, 10(2):211-223.

(2021-01-15 收稿 2021-08-11 修回)