

- 腺炎合并膀胱颈梗阻[J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(4): 289 - 290
- 9 余凯远, 祁旦已, 王谦, 陈映鹤. 良性前列腺增生患者合并前列腺炎与膀胱出口梗阻的相关性研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(4): 314 - 316
- 10 Karakose A, Aydogdu O, Atesci YZ. Clinical comparison of two new minimally invasive techniques in the treatment of benign prostatic hyperplasia: TwisterTM Diode Laser System vs. BiVap (Richard Wolf[®]) saline vaporization of the prostate. [J]. Minerva Urol Nefrol, 2015, 67(4): 355 - 363
- 11 李春明. 经尿道膀胱颈电切术治疗 23 例慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(10): 53 - 53
- 12 史沁兵. 经尿道膀胱颈电切术治疗 36 例慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻的疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21(8): 176 - 177
- (收稿日期: 2016 - 05 - 06)
- (修回日期: 2016 - 05 - 06)

远隔缺血预适应对缺血性脑血管病疗效分析

鲁 慧 王彬成 崔宁宁 张艳春

摘 要 **目的** 研究远隔缺血预适应(remote ischemic preconditioning, rIPC)对缺血性脑血管病的治疗效果。**方法** 筛选有短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或脑梗死病史并经 MRI 检查确诊为缺血性脑血管病患者 174 例,采用数字表法随机分为远隔缺血预适应组(rIPC 组, 88 例)和对照组(86 例);两组患者均严格按照指南用药, rIPC 组额外给予肢体远隔缺血预适应训练, 疗程 6 个月。观察两组患者神经功能改善情况, 通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检测并计算再梗死发生率, 采用 SPECT 技术观察脑血流状况并半定量分析额、颞、顶、枕叶及基底核和丘脑血流灌注情况, 采用经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)检测分析大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)、椎动脉(vertebral artery, VA)和基底动脉(basilar artery, BA)的平均血流速度。**结果** 与对照组比较, rIPC 组神经功能显著改善(83.0% vs 64.0%), 再梗死发生率显著降低, 脑血流状况明显改善, 基底核和丘脑部位血流灌注状况明显改善, MCA、ACA、PCA、VA 和 BA 平均血流速度显著升高, 上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** rIPC 能够明显改善缺血性脑血管病患者神经功能、改善脑血流, 提示 rIPC 对缺血性脑血管病具有良好的治疗效果。

关键词 远隔 缺血预适应 缺血 脑血管 治疗效果

中图分类号 R743

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.045

Efficacy of Remote Ischemic Preconditioning on Ischemic Cerebrovascular Disease. Lu Hui, Wang Bincheng, Cui Ningning, et al. Neurology Department of Brain Hospital, Cangzhou Central Hospital, Hebei 061001, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy of remote ischemic preconditioning (rIPC) on ischemic cerebrovascular disease. **Methods** A total of 174 patients with previous history of transient ischemic attack(TIA) or cerebral infarction patients were randomly divided into rIPC group($n = 88$) and control group($n = 86$). Both groups were given drug treatment in strict accordance with medical guide. At the same time, the patients in rIPC group were given limb ischemic preconditioning training, once a day for 6 months. The neurological improvement was observed. The re - infarction rate of patients was determined. The improvement of cerebral blood flow was observed by SPECT, and the perfusion in frontal, temporal, parietal, occipital lobe, basal ganglia and thalamus area, the average flow velocity in middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery (ACA), posterior cerebral artery (PCA), vertebral artery (VA), basilar artery (BA) were detected by transcranial doppler (TCD). **Results** Compared with control group, the neurological deficits was significantly improved (83.0% vs 64.0%), the re - infarction rate was significantly decreased, the cerebral blood flow was significantly improved, the perfusion in basal ganglia and thalamus area were significantly improved and the average flow velocity in MCA, ACA, PCA, VA, BA were significantly increased. All of the difference above were significant($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** rIPC can effectively improve the neurological deficits and cerebral blood flow, suggesting that rIPC have good treatment on ischemic cerebrovas - cular disease.

Key words Remote; Ischemic preconditioning; Ischemia; Cerebrovascular; Efficacy

缺血性脑血管病是指一条或多条脑血管缺血导

致该供血区局灶性脑功能障碍, 出现局灶性神经系统症状体征并持续数分钟至数小时的疾病; 该疾病发生率、复发率和致死率逐年升高, 且呈现年轻化的趋势,

严重危害人类健康,也是临床上亟待解决的难题。远隔缺血预适应(remote ischemic preconditioning, rIPC)是指通过对一个局部器官的亚致死量重复缺血/缺氧处理,使该器官对缺血/缺氧的耐受能力增高的同时,达到增强其他远隔靶器官对缺血/缺氧耐受能力的方法^[1-3]。近年来, Moskowitz 等^[4]通过动物实验研究发现, rIPC 对缺血性脑血管病大鼠脑组织具有保护作用,但临床研究报道并不多见。本实验将采用肢体远隔缺血预适应方法干预缺血性脑血管病患者,研究 rIPC 对缺血性脑血管病的治疗效果。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2012 年 1 月~2015 年 12 月于笔者医院门诊就诊、有 TIA 史(后循环)或脑梗死病史(TOAST 分型为:小血管闭塞型或大动脉粥样硬化型)并经 MRI 检查确诊为缺血性脑血管病患者 174 例,其中 TIA 史患者 98 例(56.3%)、脑梗死病史患者 76 例(43.7%),均表现为头晕、肢体无力或麻木、视物不清、言语障碍等临床症状。采用数字表法随机将入组的 174 例患者分为远隔缺血预适应组(rIPC, 88 例)和对照组(86 例);分别记录两组患者性别、年龄、血压、血脂等一般资料并进行基线可比性分析,结果见表 1。

2. 入组标准和排除标准:(1)入组标准:符合下列各条标准的患者即可入组:具有 TIA 史或脑梗死病史;经 MRA 检查发现多发性颈动脉或脑动脉狭窄,且至少有一处狭窄率 $\geq 50\%$;经规范药物治疗,将危险因素控制在正常范围内;忌烟、限酒;患者自愿入组且签署知情同意书。(2)排除标准:精神疾病、脑出血、恶性肿瘤、肝肾功能损害、妊娠或哺乳期及正在参与其他研究试验的患者。

3. 治疗方法:两组患者按照脑卒中和短暂性脑缺血发作预防指南用药:常规使用降血脂、降血压、改善凝血功能、营养神经的药物,并按照患者身体状况确定剂量及疗程。rIPC 组患者同时给予肢体远隔缺血预适应训练:采用双臂血压计将双上肢加压至 180~200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),维持 5 min 后放气休息 5 min,为 1 个循环,每次连续训练 5 个循环,每天 1 次,疗程 6 个月。

4. 神经功能改善情况的判定:治疗 6 个月期间, TIA 史患者未发生脑缺血事件即为改善,若发生则为未改善;脑梗死病史患者行卒中量表评分(NIHSS 评分)并根据 NIHSS 评分判断神经功能改善情况^[5],基

本痊愈:NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$;显著进步:NIHSS 评分减少 46%~89%;有进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;无变化:NIHSS 评分减少 $< 18\%$ 或增加 $< 18\%$;恶化:功能缺损评分增加 $> 18\%$,改善例数=基本痊愈+进步(显著进步+有进步),未改善例数=无变化+恶化。

5. 再梗死发生率的计算:治疗 6 个月后,通过 MRI 检测是否有新发梗死灶并计算再梗死发生率。

6. 脑血流状况及额、颞、顶、枕叶及基底核和丘脑血流灌注半定量分析^[6]:通过 SPECT 检测并由 3 名核医学科医师(至少 2 名副主任医师)分别阅片观察血流灌注显像各层面放射性分布情况,3 个层面和连续 2 个层面以上较对侧出现明显放射性减低、缺损或增高,则视为异常。特定区域血流灌注半定量分析方法:利用 ROI,通过镜像比值法测定额、颞、顶、枕叶、基底核和丘脑等特定部位的放射性计数/对侧相应区域放射性计数比值,疗效判断标准:治疗后若患侧与对侧相应区域放射性计数比值较治疗前接近正常即为改善^[7]。

7. 大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA)、椎动脉(vertebral artery, VA)和基底动脉(basilar artery, BA)平均血流速度的测定:治疗 6 个月后,通过经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)检测 MCA、ACA、PCA、VA 和 BA 的平均血流速度并记录。

8. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $LSD-t$ 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例入组情况及基线可比性分析:此次研究共筛选入组 174 例,采用数字表法随机分为 rIPC 组 88 例、对照组 86 例。比较两组病例性别、年龄、NIHSS 评分、疾病史及合并症(高血压、高血脂、糖尿病)等一般资料,结果发现两组病例一般资料各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),基线均衡具有可比性,详见表 1。

2. rIPC 对神经功能改善的影响:与治疗前比较, rIPC 组 88 例患者治疗后有 73 例(83.0%)患者神经功能改善,对照组 86 例患者中 55 例(64.0%)神经功能改善;治疗后, rIPC 组神经功能改善率显著高于对照组($P < 0.05$),详见表 2。

表 1 基线可比性分析

组别	<i>n</i>	男性 [<i>n</i> (%)]	年龄(岁)	NIHSS 评分	TIA 史 [<i>n</i> (%)]	脑梗死史 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	高血脂 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]
rIPC 组	88	46(52.3)	53.7 ± 8.4	3.9 ± 2.0	48(54.5)	40(45.5)	52(59.1)	23(26.1)	17(19.3)
对照组	86	49(57.0)	51.9 ± 10.1	3.5 ± 2.2	49(57.0)	37(43.0)	48(55.8)	27(31.4)	16(18.6)
<i>t</i> / χ^2		1.904	1.573	1.035	0.067	1.638	1.062	0.198	
<i>P</i>		0.217	0.161	0.148	0.902	0.203	0.319	0.572	

表 2 rIPC 对神经功能改善和再发梗死率的影响 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	神经功能		新发梗死	
		改善	未改善	无	有
rIPC 组	88	73(83.0)	15(17.0)	84(95.5)	4(4.5)
对照组	86	55(64.0)	31(36.0)	73(84.9)	13(15.1)
χ^2		4.619		7.351	
<i>P</i>		0.024		0.008	

3. rIPC 对再发梗死率的影响:经 MRI 检测发现, rIPC 组 88 例患者中有 4 例(4.5%)出现新发梗死灶,对照组 86 例患者中有 13 例(15.1%)出现新发梗死灶;rIPC 组再梗死发生率显著低于对照组($P < 0.05$),详见表 2。

4. rIPC 对脑血流状况及额、颞、顶、枕叶、基底核和丘脑血流灌注的影响:经 SPECT 检测并进行定性分析发现:与治疗前比较,经 rIPC 治疗 6 个月后脑血

流状况明显改善,而对照组治疗后脑血流改善不显著(图 1);半定量分析发现:与治疗前比较, rIPC 组额、颞、顶、枕叶血流灌注未改善,而基底核和丘脑血流灌注情况明显改善;对照组额、颞、顶、枕叶、基底核和丘脑血流灌注均未改善,提示 rIPC 组血流灌注改善情况优于对照组,详见表 3 和表 4。

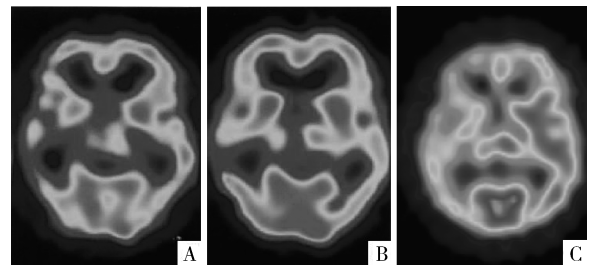


图 1 rIPC 对脑血流状况的影响(SPECT)

A. 治疗前;B. rIPC 治疗后;C. 对照组治疗后

表 3 rIPC 组额、颞、顶、枕叶、基底核和丘脑血流灌注情况 ($n = 88$)

组别	额	颞	顶	枕叶	基底核	丘脑
治疗前	0.93 ± 0.12	0.91 ± 0.16	0.90 ± 0.17	0.92 ± 0.15	0.92 ± 0.10	0.93 ± 0.09
治疗后	0.95 ± 0.15	0.94 ± 0.13	0.88 ± 0.15	0.91 ± 0.18	0.97 ± 0.09	0.98 ± 0.12
<i>t</i>	-0.407	-1.633	-1.152	0.085	-3.128	-4.197
<i>P</i>	0.535	0.129	0.301	0.846	0.011	0.005

表 4 对照组额、颞、顶、枕叶、基底核和丘脑血流灌注情况 ($n = 86$)

组别	额	颞	顶	枕叶	基底核	丘脑
治疗前	0.97 ± 0.14	0.93 ± 0.13	0.95 ± 0.16	0.94 ± 0.12	0.95 ± 0.08	0.97 ± 0.11
治疗后	0.96 ± 0.12	0.95 ± 0.10	0.93 ± 0.17	0.92 ± 0.15	0.93 ± 0.10	0.96 ± 0.16
<i>t</i>	1.005	-0.436	0.811	0.527	1.380	1.259
<i>P</i>	0.360	0.752	0.394	0.446	0.258	0.136

5. rIPC 对大脑 MCA、ACA、PCA、VA、BA 平均血流速度的影响:通过 TCD 检测发现与治疗前比较, rIPC 组患者大脑 MCA、ACA、PCA、VA、BA 平均血流速度明显提高,其中 rIPC 组 VA、BA 平均血流速度显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 5。

讨 论

近年来,脑血管疾病的发生率逐年上升,具有高

表 5 rIPC 对大脑 MCA、ACA、PCA、VA、BA 平均血流速度的影响 (cm/s)

动脉	rIPC 组($n = 88$)		对照组($n = 86$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MCA	40.03 ± 9.84	49.15 ± 10.53 *	39.72 ± 10.15	47.65 ± 9.83
ACA	31.27 ± 8.35	38.40 ± 11.09 *	31.90 ± 9.08	36.85 ± 10.92
PCA	30.59 ± 7.98	37.62 ± 9.05 *	31.24 ± 8.17	37.46 ± 8.83
VA	32.00 ± 7.13	36.99 ± 7.82 *#	30.95 ± 8.32	33.02 ± 8.91
BA	34.68 ± 5.86	40.35 ± 7.59 *#	34.17 ± 6.08	36.54 ± 7.15

与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

致残率、高病死率和高复发率的特点,严重危害着人类的生命健康和生存质量,其中缺血性脑血管病约占 45.5% ~ 75.9%^[8]。

缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)是指反复短暂缺血预处理可以延缓或减轻后续严重缺血-再灌注损伤的现象,由吕国蔚^[9]首次提出。Zhou 等^[10]通过动物实验研究发现,心肌组织经过 IPC 预处理能够增强随后较长时间缺血再灌注损伤的耐受性。随着研究的深入,发现 IPC 在脊髓、肺、肝脏、血管等组织器官缺血性疾病的治疗中具有确切可靠的疗效,但 IPC 缺点是直接作用于靶器官,因此不适合用于脑组织^[11,12]。远隔缺血预适应(remote ischemic preconditioning, rIPC)是通过对一个局部器官的亚致死量重复缺血/缺氧处理,使该器官对缺血/缺氧的耐受能力增高的同时,达到增强其他远隔靶器官对缺血/缺氧耐受能力的方法^[1~3]。近年来,动物实验研究发现 rIPC 对缺血性脑血管病大鼠脑组织具有保护作用^[4]。Wang 等^[13]研究发现 rIPC 能抑制脑缺血-再灌注大鼠海马神经元凋亡。Liu 等^[14]研究发现 rIPC 能够显著减轻脑缺血再灌注损伤大鼠脑梗死体积。但目前关于 rIPC 对脑血管疾病治疗作用的研究主要停留在实验阶段,临床报道并不多见。

本研究选择有短暂性脑缺血发作(TIA)或脑梗死病史并经 MRI 检查确诊为缺血性脑血管病患者入组并设对照组进行研究发现, rIPC 组患者神经功能改善率显著高于对照组、再梗死发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过 SPECT 检测发现, rIPC 组患者脑组织基底核和丘脑血流灌注情况较对照组显著改善($P < 0.05$),额、颞、顶、枕叶血流灌注情况较对照组改善不显著($P > 0.05$),上述状况可能与脑组织不同部位血管对远隔缺血预适应的敏感度不同有关,微血管比大血管对缺血往往更加敏感,基底核和丘脑的血供来自于深部微小血管,故对缺血敏感,而额、颞、顶、枕叶血流供应来自于表浅大血管,对缺血的敏感度较深部组织微小血管降低,这可能是造成上述差异的原因之一,但尚需开展进一步的研究。通过 TCD 检测分析发现,与治疗前比较, rIPC 组患者大脑 MCA、ACA、PCA、VA、BA 平均血流速度明显提高,其中 VA、BA 平均血流速度显著高于对照组($P < 0.05$),且 VA、BA 主要供给丘脑和基底核血流,与上述 SPECT 检测结果一致。上述实验结果与 Etz 等^[15]研究报道结果基本一致,提示 rIPC 对缺血性脑血管病具有良好的治疗

效果。

参考文献

- Samanta A, Dawn B. Remote ischemic preconditioning for cardiac surgery: reflections on evidence of efficacy[J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1055-1058
- 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影响[J]. *基础医学与临床*, 2008, 28(11): 1203-1204
- Stotts G, Jin AY, Oczkowski WJ, *et al.* Acute isolated dysarthria is associated with a high risk of stroke[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2014, 4(2): 182-185
- Moskowitz MA, Waeber C. Remote ischemic preconditioning: making the brain more tolerant, safely and inexpensively[J]. *Circulation*, 2011, 123(7): 709-711
- 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383
- 李如娟, 曹金强, 杨金波, 等. 肢体远隔缺血预适应对缺血性脑血管病患者的脑保护作用[J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(7): 337-341
- 何洁, 吉训明, 李思颖, 等. 远隔缺血预适应对脑缺血疗效的 SPECT 评价[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(1): 6-10
- 王伊龙, 王拥军, 吴敌, 等. 中国卒中防治现状[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2(1): 20-37
- 吕国蔚. 缺氧适应的组织机制[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 216-237
- Zhou JQ, Qiu T, Zhang L, *et al.* Allopurinol preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting HMGB1 expression in a rat model[J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(3): 176-182
- Hu S, Dong HL, Li YZ, *et al.* Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22(1): 46-52
- Khan MB, Hoda MN, 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
- Wang W, Yu XD, Mo X, *et al.* Limb ischemic preconditioning attenuates cerebral ischemic injury in rat model[J]. *Perfusion*, 2014, 29(3): 210-218
- Liu ZJ, Chen C, Li XR, *et al.* Remote ischemic preconditioning-mediated neuroprotection against stroke is associated with significant alterations in peripheral immune responses[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(1): 43-52
- Etz CD, Debus ES, Mohr FW, *et al.* First-in-man endovascular preconditioning of the paraspinal collateral network by segmental artery coil embolization to prevent ischemic spinal cord injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(4): 1074-1079

(收稿日期:2016-03-14)

(修回日期:2016-04-12)