

## · 论著 ·

## 肢体缺血后处理改善脑梗死预后和认知障碍

赵建华<sup>1</sup>, 李月娟<sup>2</sup>, 梁可可<sup>1</sup>, 时雅辉<sup>1</sup>, 宋金玲<sup>1</sup>, 陈帅<sup>1</sup>, 葛云丽<sup>1</sup>, 胡亚梅<sup>1</sup>

1. 河南省人民医院, 河南省郑州市 450000

2. 黄河中心医院, 河南省郑州市 450003

**摘要:**目的 观察肢体缺血后处理(RIPostC)对急性脑梗死神经功能的治疗作用及其对认知障碍的影响,且探讨适宜的疗程。方法 收录发病72 h以内、未溶栓的急性前循环梗死患者,随机分为4组,即RIPostC 10 d组、RIPostC 14 d组和对照10 d组、对照14 d组,并分别进行4个循环的充气和放气。比较美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、脑梗死体积(入院时、10 d时、14 d时和90 d时),改良Rankin量表(mRS)评分(入院时、90 d时良好转归率),简易智能精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)(14 d时、90 d时认知障碍率)。结果 纳入89例符合标准的急性脑梗死患者(44例RIPostC组,45例对照组),在RIPostC 10 d组中仅有1例不能耐受而放弃治疗,对照组完全耐受。在对照组中,3名患者复发脑梗死(分别为30 d时、65 d时和78 d时),而在RIPostC各亚组中均没有发生任何相关的心脑血管事件。在90 d时,与对照10 d组和对照14 d组相比,RIPostC 10 d组和RIPostC 14 d组的NIHSS评分均显著性降低( $P < 0.05$ );梗死体积分别减少33.7%和37.2%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );mRS的良好转归率明显增高( $P < 0.05$ );MoCA、MMSE认知障碍率显著性降低( $P < 0.05$ )。与RIPostC 10 d组相比,RIPostC 14 d组中NIHSS评分、mRS的良好转归率无明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 急性脑梗死后进行RIPostC具有很好的耐受性、安全性和可行性,能减少脑梗死体积,减少残疾,改善预后。同时,也能够改善脑梗死后认知功能障碍。但RIPostC 10 d和14 d对脑梗死神经功能的治疗作用及其对认知障碍的影响无显著差别,所以,RIPostC治疗10 d是较为合适的治疗疗程。

**关键词:**脑梗死;远端肢体缺血后处理;美国国立卫生研究院卒中量表;改良Rankin量表;蒙特利尔认知评估量表;简易智能精神状态检查量表

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.008

## Remote ischemic post-conditioning: improvement outcome and cognitive impairment after stroke

ZHAO Jian-Hua<sup>1</sup>, LI Yue-Juan<sup>2</sup>, LIANG Ke-Ke<sup>1</sup>, SHI Ya-Hui<sup>1</sup>, SONG Jin-Ling<sup>1</sup>, CHEN Shuai<sup>1</sup>, GE Yun-Li<sup>1</sup>, HU Ya-Mei<sup>1</sup>. 1. Henan Province People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Yellow River Central Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

Corresponding author: ZHAO Jian-Hua, E-mail: 798408764@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic effect of limb ischemic post-conditioning (RIPostC) on acute cerebral infarction and its impact on cognitive function after cerebral infarction, and to explore the appropriate treatment regimen. **Methods** Non-thrombolysis patients with acute anterior circulation infarction were recruited within 72 hours after onset and randomly divided into four groups, namely RIPostC 10d group, RIPostC 14d group, 10d control group, and 14d control group. Four cycles of inflation and deflation were performed in each group. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, cerebral infarct volume (on admission and at 10 days, 14 days, and 90 days), modified Rankin Scale (mRS) score (admission score, and rate of good prognosis at 90 days), Mini-mental State Examination (MMSE) score, and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score (cognitive impairment rates at 14 days and 90 days) were compared. **Results** Eighty-nine eligible patients with acute cerebral infarction (44 cases in the RIPostC group and 45 cases in the control group) were enrolled. In the RIPostC 10d group, only one patient could not tolerate and

基金项目:河南省国际科技合作计划项目资助(152102410083)

收稿日期:2018-11-05;修回日期:2019-05-23

作者简介:赵建华(1964-),女,主任医师,博士,研究生导师,主要从事脑血管病的研究。E-mail:798408764@qq.com。

gave up treatment, while the control group was completely tolerant. In the control group, 3 patients had recurrent cerebral infarction at 30 days, 65 days, and 78 days, respectively, but no related cardiovascular and cerebrovascular events occurred in each RPostC group. At 90 days, the RPostC 10d and 14d groups had significant decreases in the NIHSS score ( $P < 0.05$ ) and significant reductions in the infarct volume (33.7% and 37.2%,  $P < 0.05$ ) compared with the 10d and 14d control groups. In addition, these two groups also had significant increases in the good prognosis rate of mRS ( $P < 0.05$ ) and significant decreases in the rates of MMSE and MoCA cognitive impairment. There were no significant differences in the NIHSS score and the good prognosis rate of mRS between the RPostC 14d group and the RPostC 10d group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** RPostC is well tolerated, safe, and feasible after acute cerebral infarction, which can reduce the cerebral infarct volume and disability, and also improve prognosis. Meanwhile, it can alleviate cognitive impairment after cerebral infarction. However, RPostC 10 days and 14 days are not significantly different regarding the treatment of cerebral infarction and their impact on cognitive function. Therefore, RPostC 10 days is the appropriate treatment regimen for this study.

**Key words:** ischemic stroke; remote limb ischemic post-conditioning; National Institute of Health Stroke Scale; modified Rankin Scale; Montreal Cognitive Assessment Scale; Mini-mental State Examination

到目前为止,唯一被证实有确切疗效的治疗急性脑梗死的方法是发病后 4.5 h 内静脉溶栓<sup>[1]</sup>以及 8 h 内血管取栓<sup>[2]</sup>,但由于极窄的治疗时间窗及较高的介入技术和费用,真正从中获益的患者很少<sup>[3]</sup>。所以寻找新的治疗方法和措施是目前亟待解决的重要课题。远端肢体缺血后处理(remote limb ischemic post-conditioning, RPostC)是指重要器官(如心、脑)发生缺血损伤后,在其远端部位实施多次反复间断处理,使其得到保护的措施。动物实验<sup>[4,5]</sup>和临床研究<sup>[6,7]</sup>都证实,远端肢体缺血处理(remote limb ischemic conditioning, RIC)是安全有效的,能够减轻脑缺血再灌注损伤、改善侧支循环。2012 年的研究显示<sup>[8]</sup>,肢体缺血后处理可改善局灶性脑缺血大鼠的神经功能,且对脑缺血再灌注损伤大鼠起到保护作用。2015 年的动物实验证实<sup>[9]</sup>,RPostC 能够减少缺血区 A $\beta$  的产生和积聚,改善血管性认知障碍。同时有研究<sup>[10]</sup>提示,急性脑梗死患者入院前仅行一次 RPostC 就能改善神经功能,并有很好的安全性和耐受性,但不能改善认知及预后。也有研究<sup>[6]</sup>证实,每天进行一次后处理,持续 14 d 能够减轻蛛网膜下腔出血所致的脑血管痉挛,且有很好的依从性和耐受性。所以本研究给予急性脑梗死患者每天一次 RPostC,持续 10 d 和 14 d,观察其治疗作用及其对认知障碍的影响,并探索 RPostC 治疗的适宜疗程,同时进一步观察其安全性和耐受性。

## 1 对象和方法

### 1.1 实验设计

本研究为单中心,随机,单盲,安慰剂对照实验。中国临床实验注册号:ChiCTR-IOR-15006549。本

方案经河南省人民医院伦理委员会批准。所有患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 研究对象及分组

选择 2015 年 1 月至 2017 年 5 月入住河南省人民医院神经内科符合入选标准的 89 例急性脑梗死患者作为研究对象,采用开放对照、盲法判断疗效的方法将患者分为 RPostC 10 d 组、RPostC 14 d 组和对照 10 d 组、对照 14 d 组。记录所有患者的一般资料(性别、年龄、受教育程度、血压、入院时间等)、脑血管疾病危险因素(高血压病、糖尿病、脑梗死、高脂血症等)及脑梗死临床症状。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

**纳入标准:**所有患者均符合全国第四届脑血管疾病学术会议通过的脑梗死诊断标准;年龄 18 ~ 80 岁;至少有一侧肢体的急性偏瘫;发病前 mRS 评分  $\leq 2$ ;头颅 MRI 检查确诊为急性脑梗死;发病 72 h 内的前循环梗死;患者或家属签署知情同意书。

**排除标准:**发病前 mRS 评分  $> 3$ ;溶栓事件及有严重并发症;严重的疾病:癌症、艾滋病、痴呆、肾功能衰竭、肝脏疾病(例如肝衰竭、肝硬化、门静脉高压和活动性肝炎等);既往患有颈内动脉瘤或动静脉畸形;既往脑部手术史或出血性脑卒中;在 3 个月内患有脑梗死;意识不清(NIHSS  $> 25$ );MRI 扫描禁忌症;血糖  $< 2.8$  mmol/L 或  $> 22$  mmol/L;心脏疾病:感染性心内膜炎或怀疑感染性栓子、心包炎、心室血栓形成、心脏壁的动脉瘤、严重心脏衰竭等;怀孕;血压  $< 90/60$  mmHg 或  $> 200/110$  mmHg;失语。

表1 RIPOstC 组和对照组患者的基础资料比较 [n( % );  $\bar{x} \pm s$ ]

指标	RIPOstC 组 (n=44)	对照组 (n=45)	t/F/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	65.64±8.97	62.13±10.00	1.135	0.290
性别(男/女)	28/16	26/19	0.32	0.572
血压(mmHg)				
收缩压	155±15.27	152±14.85	0.744	0.391
舒张压	65±11.67	71±10.86	0.112	0.739
入院时间(h)	42.32±17.30	44.38±16.33	0.021	0.885
NIHSS 评分	7.20±3.96	7.22±3.21	1.008	0.318
mRS 评分	0.91±0.80	0.87±0.81	0.125	0.724
MMSE 评分	24.60±4.39	25.16±3.54	2.975	0.088
MoCA 评分	23.91±4.37	24.70±3.87	2.244	0.138
既往史				
高血压	39(31)	37(30)	0.734	0.392
脑梗死	10(22)	11(24)	0.036	0.849
糖尿病	12(27)	16(35)	0.708	0.400
高脂血症	36(81.8)	32(71)	1.415	0.234
心房纤颤	5(11)	5(11)	0.001	0.970
冠心病	8(18)	9(20)	0.048	0.827
TIA	6(13.6)	5(11.1)	0.131	0.717
外周血管疾病	1(2.2)	1(2.2)	0.000	0.987
脑梗死分类				
脑血栓形成	36(81.8)	37(82.2)	0.002	0.960
脑栓塞	5(11.3)	6(13.3)	0.080	0.778
腔隙性脑梗死	3(6.8)	2(4.4)	0.236	0.627
症状分类				
肢体无力或麻木	39(88.6)	38(84.4)	0.335	0.563
面部麻木	6(13.6)	7(15.5)	0.066	0.798
偏盲	8(18.2)	10(22.2)	0.225	0.635
口角歪斜	9(20.5)	11(24.4)	0.203	0.652
眩晕	0(0)	1(2.2)	0.989	0.320

1.3 研究方法

在入院时,测量各组美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、脑梗死体积、改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分、简易智能精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)评分。在10 d时,测量各组 NIHSS 评分、脑梗死体积。在14 d时,测量各组 NIHSS 评分、脑梗死体积、MMSE 和 MoCA 评分。在90 d随访时,测量各组 NIHSS 评分、脑梗死体积、mRS 良好转归率、MMSE 和 MoCA 的认知障碍率。所有资料统计结束后进行临床数据分析。

1.3.1 基础治疗 所有患者均按照指南接受标准的内科治疗,包括扩张血管,急性期清除氧自由基,稳定血压、血糖,抗血小板(拜阿司匹林,100~300 mg/d)和降脂(阿托伐他汀钙片,20 mg/d)药

物,均严格按照《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南2014》进行。

1.3.2 干预治疗 使用“鱼跃牌”水银血压计袖带对所有入选患者进行干预操作。RIPOstC 组:用非瘫痪侧上肢(如双上肢均瘫痪,则选择瘫痪较轻侧),用血压计使血压高于基础收缩压20 mmHg 维持5 min 然后降至0 mmHg 维持5 min(此为1个循环),每天同一时间段如此反复进行4个循环;对照组:接受安慰操作,左右侧上肢均可,每天与 RI-PostC 组相同时间段进行4个循环,血压袖带充气使收缩压至30 mmHg 维持5 min(此血压刚好够给予肢体一定的压力,并未造成血流阻断)然后降至0 mmHg 维持5 min(此为1个循环)。10 d 组持续操作10 d;14 d 亚组持续操作14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 NIHSS 评分 NIHSS 评分用于评价神经功能缺损程度。从意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视等11个方面,评分范围0~42分,分值越高,神经受损越严重。基线评估可以评估卒中严重程度,治疗后可以定期评估治疗效果。所以在入院时、10 d、14 d 以及90 d 随访时,比较所有入组患者的 NIHSS 评分。

1.4.2 脑梗死体积的测量 在入院时、10 d、14 d 以及90 d 随访时,测量所有入组患者的脑梗死体积。测量方法:手工勾画出每层感兴趣区(DWI 在超急性、急性脑梗死诊断中的敏感性最高,慢性期选用 T2-Flair 测量脑梗死体积,所以入院时应用 DWI;90 d 时应用 T2-Flair)上的异常范围面积,体积值由每层测得的异常范围面积乘以层厚加层间距再累计除以二分之一得到。

1.4.3 认知量表 MMSE 和 MoCA 是临床上评估认知功能最常用的工具,MMSE 侧重对记忆和语言的评估,MoCA 在执行功能尤其信息处理方面灵敏度较高,MoCA 对血管性认知障碍更敏感,两者互补,能更全面评价血管性认知功能障碍<sup>[11]</sup>。认知障碍率=认知障碍人数(n)/每组总人数(n)×100%。

1.4.3.1 MMSE 量表 在入院14 d时测量 MMSE 评分;在90 d 随访时测量 MMSE 评分并计算 MMSE 认知障碍率。选用1975 年 Folstein 版本的中文修订版,共包括11项内容,总分30分。包括定向力、注意力、计算力、记忆力、命名、复述、三项理解指令、反应、书写和复制,总分30分,用时5~10

min。依据不同教育程度做出的划界分是:文盲组 17 分、小学组 20 分、中学或以上组 26 分,低于划界分为认知功能受损。

**1.4.3.2 MoCA 量表** 在入院 14 d 时测量 MoCA 评分;在 90 d 随访时计算 MoCA 认知障碍率。选用北京修订版蒙特利尔认知评估量表(MoCA),此量表由 12 项内容组成,总分 30 分。主要涵盖 8 个认知亚项,包括视空间及执行功能、命名、注意力、记忆力、计算力、复述、语言流畅性、抽象、延迟回忆、定向力,用时 10 ~ 15 min。本研究采用的分界值是,MoCA  $\geq 25$  分为认知功能正常, < 25 分有认知功能障碍<sup>[12]</sup>。受教育程度年限  $\leq 12$  年总分加 1 分,文盲加 2 分,用于校正受教育程度所引起的偏倚<sup>[13]</sup>。

**1.4.4 临床转归** mRS 评价预后功能残疾水平;比较入院时 mRS 的评分,90 d 时 mRS 的良好转归率。在 90 d 随访时,对患者预后采用 mRS 评分进行评价,其中 mRS 评分  $\leq 2$  分定义为预后良好, mRS 评分 > 2 分为预后不良。良好转归率 = 预后良好人数( $n$ )/每组总人数( $n$ )  $\times 100\%$ 。

**1.4.5 观察实验进行中的安全性、耐受性及可行性** 每进行一个循环,记录一次视觉模拟量表(Visual Analogue Score, VAS),以检测实施过程中的疼痛不适程度,从 1 ~ 10 分。0 分:无痛;3 分以下:轻微疼痛,能忍受;4 ~ 6 分:疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7 ~ 10 分:渐强烈的疼痛,难以忍受。同时观察生命体征和局部皮肤的变化。

## 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对所得数据进行统计分析,计量资料用均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组  $t$  检验或重复测量方差分析进行检验;计数资料以率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

89 例患者的基础资料见(表 1),所有患者的平均年龄是( $63 \pm 9.46$ )岁;平均血压是( $154 \pm 15$ )/( $68 \pm 11$ ) mmHg,平均 NIHSS 评分是( $7.2 \pm 3.58$ ),入院平均时间( $43.36 \pm 16.75$ ) h。

### 2.2 临床疗效

**2.2.1 耐受性** 通过在实施过程中测量 VAS 中发现,患者第 4 次循环比第 1 次循环的疼痛感明显

减轻。第 1 次循环 VAS 评分为: $4.88 \pm 1.85$ ;第 4 次循环 VAS 评分为: $2.92 \pm 1.86$ 。本实验中,RI-PostC 组中仅有 1 名患者因不能耐受加压时袖带的压力而终止实验外,其余患者均能耐受,对照组中均耐受。

**2.2.2 安全性** 治疗期间未见明显生命体征的变化和血管事件的发生。没有发生与操作有关的严重不良事件,仅有 2 名出现袖带绑缚处皮下小出血点(图 1),与患者沟通后,表示愿意继续治疗。在对照组中 3 名患者复发脑梗死(30 d、65 d 和 78 d),而在 RI-PostC 组中没有发生任何心脑血管事件,表明此操作具有很好的安全性,可行性较高。

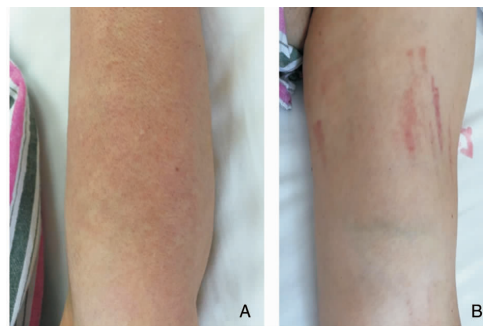


图 1 袖带绑缚处皮下小出血点

**2.2.3 NIHSS 评分** 在入院时、10 d 时、14 d 时,RI-PostC 各组与对照各组,组间的 NIHSS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在 90 d 随访时,与对照各组相比,RI-PostC 各组的 NIHSS 评分差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。RI-PostC 组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。进行 Mauchly “球对称”检验,经校正后得出:病程时间  $P = 0.000$ ,差异有统计学意义,即病程时间对 NIHSS 评分有影响;不同分组  $P = 0.335 > 0.05$ ,差异无统计学意义,即不同分组对 NIHSS 评分无影响;病程时间  $\times$  不同分组  $P = 0.000$ ,即病程时间与不同分组之间有交互作用,但仅在 90 d 时差异有统计学意义。见图 2。

**2.2.4 mRS 评分** 在入院时,RI-PostC 各组与对照各组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。在 90 d 随访时,与对照各组相比,RI-PostC 各组的良好转归率显著性增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );RI-PostC 各组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 2)。

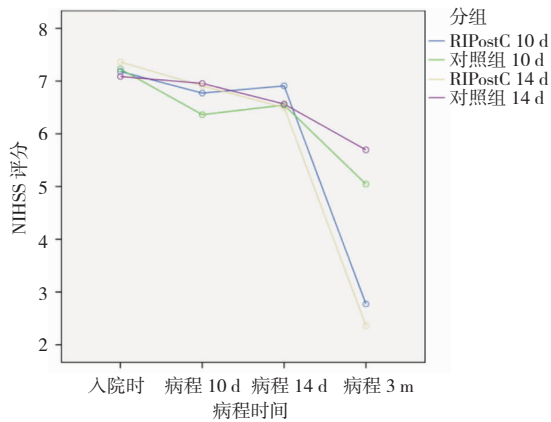


图2 各组患者NIHSS评分变化

表2 90 d时患者mRS评分比较 [n; %]

组别	≤2分	>2分	合计	良好转归率
R1PostC 10 d	17	5	22	77.27
对照 10 d 组	8	14	22	36.36
R1PostC 14 d	15	7	22	68.18
对照 14 d 组	8	15	23	34.78
合计	48	41	89	53.93

$n = 89 > 40, T > 5$ , 采用 Pearson 卡方检验,  $\chi^2 = 12.75, P = 0.005 < 0.05$ , 差异具有统计学意义, 即四组间对患者 mRS 评分的影响有显著性差异; 通过两两间比较得出, 与对照各组相比, R1PostC 各组的 mRS 评分差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); R1PostC 组间比较, 差异无统计学意义。见图 3。

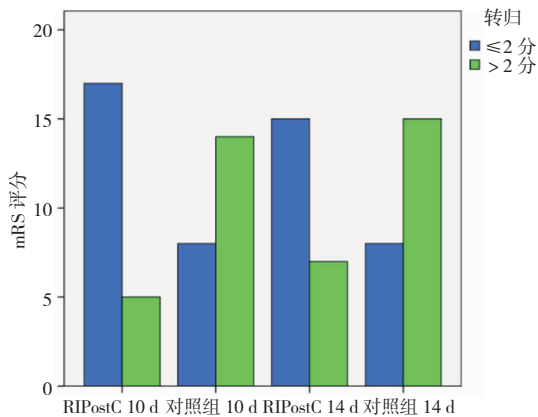


图3 各组患者的mRS评分变化

2.2.5 脑梗死体积 在入院时, R1PostC 各组与对照各组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。在 90 d 时, 与对照 10 d 和 14 d 组相比, R1PostC 10 d 和 14 d 组的脑梗死体积显著减少, 分别为 33.7% 和 37.2%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); R1PostC 组间比较, 脑梗死体积无明显变

化, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

进行 Mauchly “球对称” 检验, 经校正后得出, 病程时间  $P = 0.000$ , 差异有统计学意义, 即病程时间对脑梗死体积有影响; 不同分组  $P = 0.377 > 0.05$ , 差异无统计学意义, 即不同分组对脑梗死体积无影响; 病程时间  $\times$  不同分组  $P < 0.05$ , 即病程时间与不同分组之间有交互作用, 但仅在 90 d 时差异有统计学意义。见图 4。

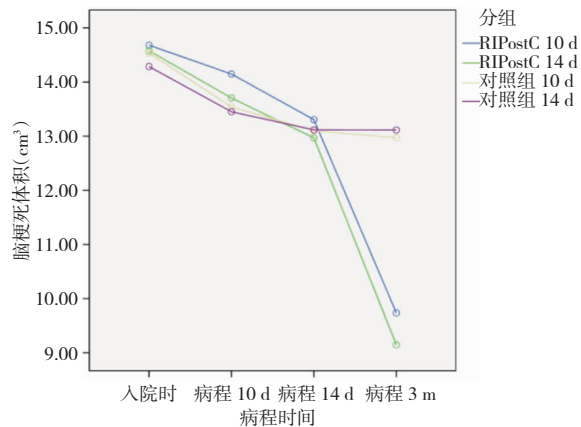


图4 各组患者脑梗死体积变化

2.2.6 MMSE 评分 入院 14 d 时测 MMSE 评分, R1PostC 组认知障碍 17 例, 正常 27 例, 认知障碍率 38.63%; 对照组认知障碍 15 例, 正常 30 例, 认知障碍率 33.33%, R1PostC 组与对照组相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在 90 d 时, 复测各组 MMSE 评分, 与对照组相比, R1PostC 组认知障碍率均显著性降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

$n = 89 > 40, T = 9.89 > 5$ , 采用 Pearson 卡方检验,  $\chi^2 = 3.899, P = 0.048 < 0.05$ , 在 90 d 时的 MMSE 评分, 与对照组相比, R1PostC 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表3 90 d时患者MMSE评分对比 [n; %]

组别	<26分	≥26分	合计	认知障碍率
R1PostC 组	6	38	44	13.63
对照组	14	31	45	31.11
合计	20	69	89	22.47

2.2.7 MoCA 评分 入院 14 d 时测 MoCA 评分, R1PostC 组认知障碍 20 例, 正常 24 例, 认知障碍率 45.45%; 对照组认知障碍 18 例, 正常 27 例, 认知障碍率 40%, R1PostC 组与对照组相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在 90 d 时, 复测各组 MoCA 评分得出, 与对照组相比, R1PostC 组认知障碍率均

显著性降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

$n = 89 > 40$ ,  $T > 5$ , 采用 Pearson 卡方检验,  $\chi^2 = 4.481$ ,  $P = 0.034 < 0.05$ , 在 90 d 时,与对照组相比,RIPostC 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 4 90 d 时患者 MoCA 评分对比 [ $n$ ; %]

组别	<25 分	≥25 分	合计	认知障碍率
RIPostC 组	7	37	44	15.91
对照组	16	29	45	36.37
合计	23	66	89	25.84

### 3 讨论

4.5 h 以内静脉注射的 rt-PA 是唯一被 FDA 批准的治疗急性脑梗死的有效药物。针对如此匮乏有效的方法,肢体缺血处理(RIPC),特别是肢体缺血后处理(RIPostC),有望成为治疗脑梗死新的有效方法。有研究表明,RIPC 对急性脑梗死具有很好的神经保护作用,能减轻脑缺血再灌注损伤<sup>[6,14,15]</sup>。近几年,国内外学者开始进行临床实验,如北京宣武医院学者发现 RIPC 可能降低颈动脉狭窄患者发生脑梗死的风险<sup>[16]</sup>;国外学者发现具有外周血管疾病的急性脑梗死患者有更好的临床预后、更小的梗死体积以及更低的致残率<sup>[17]</sup>,类似于肢体缺血处理的作用。2014 年的研究结果显示<sup>[6]</sup>,对溶栓患者入院前仅行一次 RIPC,并不能减少梗死体积及改善预后,但对于严重低灌注的患者,显示能够提高组织的存活率,说明 RIPC 可能具有潜在的保护机制。在 2017 年的最新研究中<sup>[10]</sup>,对未溶栓患者入院前仅行一次 RIPC,即具有很好的安全性及耐受性,能够降低 NIHSS 评分,改善患者神经功能,但对 mRS 和 MMSE 无明显变化,表明仅行一次 RIPC 处理不能改善残疾程度和认知障碍。所以,我们的实验进一步验证 RIPC 的安全性、耐受性,以及探讨延长后处理的次数对患者预后以及认知障碍的影响。

我们延长处理次数,每天处理一次,持续 10 d 和 14 d,在 90 d 时,RIPostC 各组的 NIHSS 评分、mRS 均较对照各亚组明显降低,表明 RIPC 能够减轻急性脑梗死患者的神经功能缺损,改善预后。与对照各组相比,RIPostC 各组 90 d 时 MoCA、MMSE 认知障碍率比 14 d 时显著性降低,表明 RIPC 也能够改善脑梗死后的认知障碍。通过本实验发现,延长处理次数可能产生更强的保护作用,改善临床预后、降低致残率以及改善认知障碍。但具体延长多长时间,RIPostC 才能起到最佳的保护作用呢?

所以在本实验中,两组又分为 10 d 和 14 d 亚组用以探讨处理时间的长短对急性脑梗死的影响。根据实验结果可知,与 RIPC 10 d 组相比,RIPostC 14 d 组的 NIHSS、mRS、脑梗死体积均无明显变化,表明延长处理 10 d 和 14 d 的效果类似。由此可知,与处理 10 d 相比,延长 4 d 的处理时间并不能更好的辅助治疗脑梗死、降低致残及改善认知功能,所以处理时间以 10 d 为宜。相对于处理 10 d,如果再缩短处理时间,如 7 d、5 d,是否也能提供同样的疗效,有待进一步研究。

不管是处理 10 d 还是 14 d,在入院 14 d 时测量 NIHSS 评分、脑梗死体积、MMSE 以及 MoCA 评分,RIPostC 组与对照组均无明显差异,然而在 90 d 随访时,再次评估脑梗死预后及认知功能时发现,RIPostC 组比对照组的预后较好,致残率较低,认知障碍较轻,均具有显著性差异。也就是说经过一段时间后处理后,在短时间内可能没有好的治疗效果,但远期效果明显,可能跟后处理发挥作用的机制有关。

缺血后处理是一种能有效调动机体内源性保护机制以减轻再灌注损伤的措施,是最近研究发现的一种有效的内源性保护机制。具体保护机制仍不完全清楚,可能跟神经机制、体液因素、炎症反应、脑血流量等有关。既往研究表明,肢体缺血后处理能够减轻再灌注损伤、改善脑梗死患者的脑灌注、改善微循环。根据本研究的结果提示,在 3 m 时后,处理才显示了明显的保护作用,由此推测后处理可能是通过改善缺血脑血流量,缺血区血流出再灌注,挽救缺血半暗带,减少炎症反应,减少脑白质损伤,从而减小了脑梗死的体积,减少 A $\beta$  蛋白沉积,减少神经细胞死亡,进而能够改善认知功能、提高临床治疗效果,改善预后。

在操作过程中,患者的生命体征平稳,没有发现任何严重不良事件,仅有 2 名患者在处理的 2 d 和 3 d 出现了皮下小出血点。在 90 d 时,对照组中 3 名患者复发脑梗死(分别为 30 d、65 d、78 d),因对照组袖带压力仅为 30 mmHg,此压力不会阻断血流,所以患者复发脑梗死与操作的过程和压力无关,同时也表明 RIPC 能够减少血管事件的发生率,具有很好的安全性及可行性,可在临床中实施。

通过 VAS 结果显示,我们发现患者第 4 次循环时的疼痛感较第 1 次明显减轻,表明患者的耐受性越来越好,这结果跟 Wei 等<sup>[18]</sup>的结果一致。对照组患者均完全耐受,虽然在 RIPC 组中有 1 名患

者因不能耐受袖带压力而终止实验,但其发生率仅为2%,也间接的说明了 RlPostC 具有很好的耐受性,这与 Wei<sup>[18]</sup>等的结果不同,该实验中处理组与对照组均完全耐受,这可能是由于入组患者不同、使用血压计舒适度的差异、循环次数不同等。

本研究仍有不足之处:首先是,患者例数较少,不能够更好的评估实验结果,不能排除偶然因素的造成的偏倚;其次是,研究时间较短,不能排除是否会造成更多的心脑血管事件发生的危险性,导致实验结果的偏差;最后一点是,观察点较少,RI-PostC 最优实施方式有待多中心实验进一步研究。

通过本研究可以得出:急性脑梗死后进行 RI-PostC 具有很好的耐受性、安全性及可行性,且在 90 d 时能减少脑梗死体积,减少残疾改善预后,同时,RIPostC 也能够减轻脑梗死后认知功能障碍,但处理 10 d 和 14 d 对脑梗死的治疗作用及其对认知功能的影响无明显差别,所以相对于 14 d,本研究 RlPostC 选择 10 d 是更适宜的疗程,但其在循证医学治疗急性脑梗死的临床证据仍然有限,且其潜在保护机制及最优方式(循环次数,每个循环缺血和灌注持续时间,缺血性症状发作和开始之间的间隔时间等等)仍需要更多的研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [2] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(24): 2296-2306.
- [3] 王蒙,周俊山,吴奥燕.急性缺血性卒中静脉溶栓及血管内治疗研究进展[J].中华神经科杂志,2017,50(5):391-395.
- [4] Hoda MN, Siddiqui S, Herberg S, et al. Remote ischemic preconditioning is effective alone and in combination with intravenous tissue-type plasminogen activator in murine model of embolic stroke[J]. Stroke, 2012, 43(10): 2794-2799.
- [5] Hu S, Dong H, Zhang H, et al. Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Brain Res, 2012, 1459: 81-90.
- [6] Koch S, Katsnelson M, Dong C, et al. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1387-1391.
- [7] Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial[J]. Stroke, 2014, 45(1): 159-167.
- [8] 刘佳丽,王晔.缺血后处理对脑缺血大鼠学习记忆能力的影响[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(1):50-54.
- [9] 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.
- [10] England TJ, 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.
- [11] Dong Y, Slavin MJ, Chan BP, et al. Improving screening for vascular cognitive impairment at three to six months after mild ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. Int Psychogeriatr, 2014, 26(5): 787-793.
- [12] Razali R, Jean-Li L, Jaffar A, et al. Is the Babasa Malay-sia version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BM) a better instrument than the Malay version of the Mini Mental State Examination (M-MMSE) in screening for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly? [J]. Compr Psychiatry, 2014, 55(1): s70-s75.
- [13] 贾阳娟,韩凝,王美蓉,等. MoCA 与 MMSE 在急性缺血性卒中后认知障碍评估中的应用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(1):46-50.
- [14] Hess DC, Hoda MN, Bhatia K. Remote Limb Preconditioning and Postconditioning Will It Translate Into a Promising Treatment for Acute Stroke? [J]. Stroke, 2013, 44(4): 1191-1197.
- [15] Zhang Y, Xu H, Wang T, et al. Remote limb ischemic post-conditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flapby limiting oxidative stress[J]. Acta Cir Bras, 2016, 31(1): 15-21.
- [16] MengR, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranialarterial stenosis[J]. Neurology, 2012, 79(18): 1853-1861.
- [17] Connolly M, Bilgin-Freiert A, Ellingson B, et al. Peripheral vascular disease as remote ischemic preconditioning, for acute stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(10): 2124-2129.
- [18] Wei M, Huo K, Liu R, et al. The design and rationale of a clinical trial evaluating limb postconditioning in young patients with intracranial arterial stenosis[J]. J Stroke Cerebrov Dis, 2016, 25(10): 2506-2512.