

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.015

文章编号: 1005-8982 (2018) 12-0086-04

## 无创性肢体远隔缺血后处理对脑卒中患者血清指标影响的临床研究\*

丁文婷, 王心颖, 徐英辉, 高倩, 崔永健, 魏琰

(河北省衡水市哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000)

**摘要:** **目的** 探讨远隔缺血后适应(RIPostC)对缺血性脑卒中(CVA)患者血清指标的影响,并探讨其临床意义。**方法** 选择就诊于该院的缺血性CVA患者200例,将其随机分为实验组和对照组,每组各100例。实验组采用远隔缺血后适应疗法12个月,对照组不进行特殊处理。实验前后分别采集两组静脉血,对其血清同型半胱氨酸(Hcy)、血脂水平[高密度脂蛋白(HDL)和总胆固醇(TC)]、血小板聚集率(PAR)及缺血修饰白蛋白(IMA)水平进行检测。**结果** 治疗前两组血清生化指标水平比较无差异( $P > 0.05$ ),均表现为血清Hcy、TC、PAR及IMA水平较正常值升高,HDL较正常值下降。治疗后两组血清Hcy、TC、PAR及IMA水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且较治疗前下降,HDL较治疗前升高,治疗前后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且实验组较对照组改善程度,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 远隔缺血后适应疗法能有效降低缺血性CVA患者病情的危险程度,对其预后有良好的促进作用。

**关键词:** 远隔缺血后适应,缺血性脑卒中,同型半胱氨酸,血小板聚集率,缺血修饰白蛋白

**中图分类号:** R543

**文献标识码:** A

## Effect of noninvasive limb distal ischemic postconditioning on serum markers in stroke patients\*

Wen-ting Ding, Xin-ying Wang, Ying-hui Xu, Qian Gao, Yong-jian Cui, Yan Wei

(Hengshui Halison International Peace Hospital in Hebei Province, Hengshui, Hebei 053000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of posterior ischemic postconditioning (RIPostC) on serum markers in patients with ischemic stroke and potential clinical significance. **Methods** Totally 200 patients with ischemic stroke admitted in our hospital from January 2016 to June 2017 were enrolled. Patients received standard treatments. They were randomly divided into: experimental group who received additional RIPostC for 12 months ( $n = 100$ ) and control group that no extra treatments were performed ( $n = 100$ ). Serum levels of homocysteine, lipid levels (high density lipoprotein, total cholesterol), platelet aggregation rate and ischemic modified albumin were measured before and after the treatments. **Results** Patients in both groups experienced increased levels of serum total cysteine, total cholesterol, platelet aggregation rate and ischemic albumin and decreased levels of high density lipoprotein prior to any treatments. No significant difference ( $P > 0.05$ ) in serum markers were identified between the two groups. Standard treatment induced decrease of serum cysteine, total cholesterol, platelet aggregation rate and ischemic albumin and increase of HDL in the two groups ( $P < 0.05$ ). Treatment of RIPostC witnessed more dramatic alteration of serum biomarkers compared to control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** RIPostC therapy effectively reduces the severity of ischemic stroke, promoting better prognostic outcome.

收稿日期: 2017-07-24

\* 基金项目: 2016年衡水市科技计划项目(No: 2016014115Z)

**Keywords:** posterior ischemic postconditioning; ischemic stroke; homocysteine; platelet aggregation rate; ischemic modified albumin

脑卒中又称脑血管意外 (cerebrovascular accident, CVA), 是一种具有高复发率、高致残率及高致死率特征的临床急症<sup>[1]</sup>。其中缺血性 CVA 约占 CVA 的 60% ~ 70%, 脑缺血严重时会导致神经元不可逆性的损伤。如何尽可能恢复脑组织所需血供, 降低其神经损害已成为临床一个研究热点。溶栓治疗是目前已知较为有效的一种治疗方法, 然而后续可能发生的再灌注损伤等风险限制其在临床的广泛应用。已有研究表明, 远隔缺血后适应 (remote ischemic postconditioning, RIPostC) 能激活人体内源性自我保护<sup>[2]</sup>, 其机制是大脑等组织器官在长时间缺血后再灌注前对其远隔部位进行重复的短暂性和非致死性缺血处理。诱导机体脑组织的缺血耐受, 避免直接对缺血部位进行实施, 易于控制所施加的缺血刺激强度, 避免对缺血部位再次刺激, 实现对脑神经组织的保护作用<sup>[3]</sup>。血小板凝聚率 (platelet aggregation, PAG) 及对血小板凝聚功能的检测, 是评价血小板功能、机体凝血状态的重要指标<sup>[4]</sup>, 血脂代谢水平与脑血管疾病密切相关<sup>[5]</sup>。缺血修饰白蛋白 (ischemia-modified albumin, IMA) 是缺血标志物的一种, 有利于机体缺血状态的早期诊断<sup>[6]</sup>。本研究对缺血性 CVA 患者采用非侵袭性肢体缺血后处理, 并对其治疗前后血清生化指标变化情况进行对比分析, 为临床更好的分析治疗此类患者提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月 -2017 年 6 月就诊于哈励逊国际和平医院神经内科收治存在症状性颅内动脉中重度狭窄的志愿者 200 例, 将其随机分为实验组和对照组, 每组各 100 例。实验组男性 69 例, 女性 31 例; 平均年龄 (61.33 ± 9.21) 岁。对照组男性 65 例, 女性 35 例; 平均年龄 (62.15 ± 8.32) 岁。纳入标准: ①年龄 40 ~ 80 岁、性别不限; ②符合缺血性 CVA 和短暂性脑缺血发作诊断标准, 并行头颅 CT 或 MRI 确诊; ③缺血性 CVA 发病或短暂性脑缺血发病 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% ~ 90%。排除标准: ① 30 d 内应用溶栓治疗; ②受试前神经系统病情加重; ③患有无法控制的高血

压、严重心脏病; ④颅内肿瘤、动脉畸形及烟雾病等非动脉粥样硬化性血管狭窄; ⑤肝肾功能异常或有出血倾向; ⑥既往有颅内或内脏出血; ⑦远隔肢体病变。所有受试者均告知实验内容并签署知情同意书; ⑧受试者主动要求退出研究并撤回知情同意书; ⑨失访; ⑩未执行研究方案。两组在年龄、性别构成比的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

实验组均在病室由经过统一培训的医师给予远端肢体循环加压缺血处理, 其方法为: 患者端坐, 将血压袖套固定在双侧上臂, 加压 200 mmHg, 5 min/次, 5 次/d, 每 2 次间隔休息 5 min, 以达到远隔肢体缺血和复流循环的效果, 持续使用 12 个月。对照组不进行任何特殊处理。研究期间所有患者伴随的不同疾病不限制用药、不限制基础疾病的临床常规治疗 (如抗血小板药物、降脂稳斑药物及降糖药物等)。医生每 3 个月对患者进行 1 次随访, 了解其身体一般情况, 并告知发生任何不良事件时应及时与负责医师沟通。

### 1.3 血清生化指标的测定

**1.3.1 标本采集** 实验前及实验 12 个月时均嘱患者禁食 12 h, 次日清晨空腹采集外周静脉血 8 ml, 1 h 内在 4℃ 环境温度下促凝管中离心得其血清标本, 置于零下 20℃ 冰箱冷藏, 2 h 内完成检测。

**1.3.2 测定方法** 严格按照说明书利用 DXC800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman 公司) 检测其血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、血脂中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 及总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平。参考水平: Hcy 为 5.0 ~ 15.0 μmol/L, 高密度脂蛋白为 0.7 ~ 2.0 mmol/L, 总胆固醇为 3.0 ~ 5.2 mmol/L。利用白蛋白-钴离子结合实验检测 IMA, 参考值为 0 ~ 64 ku/L。其中人血清 IMA 试剂盒 (长沙颐康科技开发有限公司) 生产, 其结果由吸光度单位表示; PAG 用比浊法 (血小板聚集功能检测金标准)<sup>[6]</sup> 进行测定, 参考范围为 35 ~ 65。每 1 份样本均重复检测 2 次, 取其平均值记录。以上检测内容及过程均由同一实验员进行进操作测定。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 独立样本采用 *t* 检验,

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后血清 Hcy 水平和血脂水平比较

治疗前实验组与对照组血清 Hcy 水平, 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后血清 Hcy 水平相较于服药前均降低, 且两组治疗前后比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前中 HDL 和 TC 比较, 差异无统计学意义, 治疗后 HDL 较之前升高, TC 较治疗前降低, 且两组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组治疗前后 IMA、PAG 比较

两组治疗前 IMA 和 PAG 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组治疗后降低, 实验组优于对照组, 且两组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组治疗前后血清 Hcy 和血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	HDL ( $\text{mmol/L}$ )	TC ( $\text{mmol/L}$ )
实验组			
治疗前	19.33 $\pm$ 2.37	1.03 $\pm$ 0.29	7.89 $\pm$ 1.64
治疗后	12.65 $\pm$ 1.04	2.39 $\pm$ 0.02	5.33 $\pm$ 0.18
差值	6.68 $\pm$ 1.33	-1.36 $\pm$ 0.27	-2.36 $\pm$ 1.46
对照组			
治疗前	19.46 $\pm$ 2.16	0.96 $\pm$ 0.21	7.71 $\pm$ 1.56
治疗后	16.52 $\pm$ 1.11	2.02 $\pm$ 0.33	5.72 $\pm$ 0.60
差值	3.94 $\pm$ 1.05		
<i>t</i> 值	6.063	4.152	4.649
<i>P</i> 值	0.029	0.040	0.035

表 2 两组治疗前后 IMA、PAG 水平差值的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IMA/ ( $\mu\text{ml}$ )	PAG/%
实验组		
治疗前	97.22 $\pm$ 18.11	72.22 $\pm$ 7.98
治疗后	88.60 $\pm$ 13.06	51.76 $\pm$ 1.69
对照组		
治疗前	96.91 $\pm$ 18.63	73.16 $\pm$ 7.51
治疗后	92.22 $\pm$ 14.54	65.76 $\pm$ 1.00
<i>t</i> 值	4.906	11.722
<i>P</i> 值	0.030	0.001

## 3 讨论

缺血性 CVA 的发病机制较为复杂, 其主要是由

多种原因所致的脑组织血液供应障碍。严重时引起脑组织缺血性坏死, 发病多为突发事件<sup>[8]</sup>。临床表现为口齿不清、口眼歪斜等相对应的神经功能障碍, 严重影响患者日常生活质量, 给家庭带来沉重负担。溶栓是目前临床公认有效治疗缺血性 CVA 的疗法, 但溶栓适应症和严格溶栓时间窗选择均限制其在临床的广泛应用。以往研究表明, RIPostC 是对非重要器官进行人为的缺血处理, 使机体产生一定程度的缺血耐受, 即机体内源性的神经保护。避免对重要脏器造成损伤的同时减轻缺血再灌注时造成的副作用<sup>[9-10]</sup>, 其操作简单、可控性较强, 有利于在临床广泛开展<sup>[11]</sup>。

血清成分中的 Hcy 是人体内蛋氨酸与半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物之一, 其浓度过高时与血管的病变有一定相关性。以往研究也表明, 高浓度 Hcy 作为血管疾病的一个独立的危险因素能损伤血管内皮细胞、诱导血管平滑肌细胞分化及凋亡, 加速疾病的发展, 在一定程度上反映出病变的严重程度<sup>[12]</sup>。本研究中, Hcy 与缺血性 CVA 的发病有一定相关性, RIPostC 能在一定程度减轻 CVA 的病理改变。血脂成分中 HDL 的 ApoA1 具有胆固醇逆行转运作用<sup>[13]</sup>, 即将体内多余的胆固醇运送回肝脏组织中进行代谢, 且还具有抗血栓形成和改善血管内皮的功能<sup>[14]</sup>。当 HDL 的结构及功能均受到一定程度破坏时, 体内胆固醇水平升高, 其与 TC 比值是临床中用来评估 CVA 危险程度的 1 个重要指标。已有研究表明, 低水平的 HDL 发生缺血性 CVA 的相对危险度高达 2.92<sup>[15]</sup>。本研究发现, 患者体内 HDL 的结构及功能均受到一定程度破坏, 实验组经治疗后, HDL 及胆固醇水平均得到改善, 与以往的研究结果相一致<sup>[16]</sup>。聚集率是评价血小板功能的重要指标, 当血管受损时血小板内多种活性物质被激活, 功能发生改变, 使其外源性的凝血系统被启动, 将纤维蛋白原转变为纤维蛋白, 增大血栓形成的可能, 甚至促使缺血性 CVA 的发生<sup>[17]</sup>, 因此, 体外检测血小板的聚集功能对于缺血性 CVA 患者预后的评价具有重要的临床意义。PAG 检测方法主要有光学比浊法和血栓弹力图分析法, 研究表明两者检测结果具有良好的一致性, 但前者操作简单且所需费用较低<sup>[18]</sup>。本研究选用比浊法对两组 PAG 进行检测发现, CVA 患者 PAG 升高, 实验组经远隔缺血治疗后其血小板聚集效应得到有效抑制, 表明其 CVA 的危险性下降。

IMA 是血清白蛋白在机体缺血组织中代谢所产生的一种大分子物质, 是目前发现临床运用较为客

观、有效的一种早期缺血诊断的生化标志物质<sup>[19]</sup>。本研究的结果显示, 治疗前两组缺血性 CVA 患者血清中 IMA 含量较正常值范围升高, 提示 IMA 与缺血性 CVA 严重程度具有一致性, 与以往的研究相符<sup>[20]</sup>。治疗后实验组血清 IMA 水平下降, 表明 RPostC 能够有效降低其疾病的危险性。

综上所述, 本研究结果从血脂水平、PAG 等不同角度证实 RPostC 疗法能有效降低缺血性 CVA 患者病情的危险程度, 对其预后有良好的促进作用。

#### 参 考 文 献:

- [1] 陈丽霞, 陈志敏, 王丽华. 远隔缺血后处理对脑保护作用机制的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(1): 103-106.
- [2] 甄晓悦, 陆晓. 远隔缺血预适应和后适应对缺血性脑卒中的脑保护作用及机制 [J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(12): 1200-1202.
- [3] THOMPSON J W, NARAYANAN S V, PEREZ-PINZON M A. Redox signaling pathway involved in neuronal ischemic preconditioning[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2012, 10(4): 354-369.
- [4] 于泽洋, 何金婷, 徐忠信. 缺血性卒中患者血小板聚集率检测方法研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 152-154.
- [5] NIMKUNTOD P, TONGDEE P. Association between subclinical atherosclerosis among hyperlipidemia and healthy subjects[J]. *Circulation*, 2015, 131(5): 451-458.
- [6] HAN K, JIA N, YANG L, et al. Correlation between ischemia modified albumin and lipid levels in patients with acute cerebrovascular disease[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(3): 621-624.
- [7] SAMARA W M, BLIDEN K P, TANTRY U S, et al. The difference between clopidogrel responsiveness and post treatment platelet reactivity[J]. *Thromb Res*, 2005, 115(1/2/3/4/5): 89-94.
- [8] 王红娟, 司翠平, 徐扬, 等. 远隔缺血处理对脑缺血损伤保护机制的研究 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志 (电子版), 2016, 6(1): 46-49.
- [9] GAO X, REN C, ZHAO H. Protective effects of ischemic post conditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11): 2505-2511.
- [10] ANDERKA G, VERTESALJAI M, SZANTHO G, et al. Remote ischaemic post conditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs[J]. *Heart*, 2007, 93(6): 749-752.
- [11] 刘毅, 廖旭, 薛富善, 等. 联合应用缺血后处理、远隔缺血后处理和纳洛酮后处理对大鼠脑缺血-再灌注损伤的影响 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(21): 1493-1497.
- [12] 孙丽, 杨凤彩. 血清同型半胱氨酸检测在脑卒中患者中的临床观察 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(8): 1065-1066.
- [13] 申丽萍. 同型半胱氨酸与脑卒中 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(10): 176-177.
- [14] 王茂湘, 王苏平, 彭道勇, 等. 脑卒中与血脂水平关系的研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(10): 509-510.
- [15] LIMA L M, CARVALHO M G, SABINO ADE P, et al. ApoB/ApoA1 ratio in central and peripheral arterial diseases[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51(7): 1160-1165.
- [16] 王洪伟. 血脂水平与脑卒中的关系研究 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(18): 201-203.
- [17] 刘超, 李成山, 李研怡. 中风膏对缺血性脑卒中患者血小板聚集率的影响 [J]. 西部中医药, 2013, 26(12): 5-7.
- [18] 王金芳, 彭惠, 王万铭. 氯吡格雷对缺血性脑卒中患者血小板聚集率的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(5): 429-430.
- [19] ZHEN J, LIN Z L, KONG M, et al. Effects of exercise therapy on blood rheological and recovery of motor function in patients with cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2011, 14(16): 18-19.
- [20] 李江, 张然蓉, 张庆侠, 等. 缺血修饰白蛋白在缺血性脑卒中早期诊断中的临床应用研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(5): 34-36.

(唐勇 编辑)