

文章编号 :1005-619X(2012)02-0114-03

# 无创性肢体缺血预适应 对后继急性心肌梗死影响的临床研究

刘维会<sup>1</sup> 刘式威<sup>2</sup> 张智英<sup>2</sup> 刘政华<sup>3</sup> 吕霞<sup>3</sup> 杨桂蓉<sup>4</sup> 尹岭<sup>5</sup>

(1.沈阳军区大连疗养院桃源疗养区,116013;2.解放军211医院,150080;3.解放军65426部队医院,150087;  
4.哈尔滨香坊区民生社区卫生服务中心,150036;5.解放军总医院,100837)

【摘要】目的 观察无创性肢体缺血预适应(noninvasive delayed limb ischemic preconditioning ,NDLIP)对后继急性心肌梗死(acute myocardial infarction ,AMI)的影响。方法 首先在老年人中宣传肢体缺血预适应的益处,动员每人用弹性绷带绑紧大腿根部,造成下肢短时间缺血,3次/d,5 min/次,间隔10 min,建立健康档案,长期跟踪观察。发现有胸闷、心前区不适、心前区疼痛症状者,立即住院行心电图、心肌酶谱检查,确诊为AMI后,随机归为NDLIP组,共20例。并随机选取20例未用此方法的AMI病人作为对照组。2组均于入院后给予同样的尿激酶治疗,并比较治疗后血管再通率以及并发症发生率。结果 NDLIP组和对照组血管再通率分别为80%、70%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );4周病死率分别为0、5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 应用NDLIP的AMI病人与未用此方法的AMI病人相比,血管再通率明显提高,病死率显著减少,预后更好。NDLIP对AMI病人具有很好的心肌保护作用。NDLIP有望为AMI的防治提供可行、简便、有效的方法。

【关键词】 无创性肢体缺血预适应;心肌梗死;急性;生物医学研究

【Abstract】 Objectives To observe the curative effect of NDLIP on the patients with subsequent AMI. Methods 40 cases of patients after AMI were selected for this study, the patients were divided into two groups: NDLIP group, control group. Patients in NDLIP group were preconditioned before AMI by occluding the lower limb arteries for 5 minutes 3 times at an interval of 10 minutes. In control group there was not NDLIP. All patients were provided with urokinase treatment. The contrast was made about the vessel reperatency rate and mortality in four weeks among all patients. Results The vessel reperatency rate was 80% in NDLIP group, and 70% in control group respectively. The vessel reperatency rate was significantly increased in NDLIP group compared with that in control group, and the difference was of statistic significance ( $P < 0.05$ ). The mortality in four weeks was 0 in NDLIP group, 5% in control group respectively, and the difference was of statistic significance ( $P < 0.05$ ). Conclusion NDLIP can increase the vessel reperatency rate and reduce the mortality, there was a better curative effect than with sheer urokinase treatment. The discovery of the great cardioprotective potential of NDLIP has opened a feasible, simple and effective route for treating AMI.

【Key words】 Noninvasive delayed limb ischemic preconditioning; Myocardial infarction; Acute; Medical research

大量动物实验表明肢体缺血预适应对心肌具有保护作用<sup>[1]</sup>。由于此方法是无创性的,简单易操作,不良反应小,故临床应用前景广泛。但临床应用无创性肢体缺血预适应(noninvasive delayed limb ischemic preconditioning ,NDLIP)防治急性心肌梗死(acute myocardial infarction ,AMI)病人少见。本实验首次应用NDLIP的方法,研究其对后继AMI的影响,为临床防治AMI提供新的策略和方法。

## 1 资料与方法

1.1 病人选择 NDLIP组:2008—2011年在干休所、工厂等老年人中宣传LIP的益处,选取200名未患心肌梗死的老年人作为观察对象。动员每人用弹性绷带绑紧大腿根部,造成下肢短时间缺血,3次/d,5 min/次,间隔10 min,建立健康档案,长期跟踪观察。发现有胸闷、心前区不适、心前区疼痛症状者,立即住院行心电图、心肌酶谱检查,确诊为AMI后,随机归为NDLIP组,共20例。对照组:2008—2011年在我院心内科住院的AMI患者,筛选出100名具有以下条件的患者:①首次患AMI。②发病前未采用NDLIP方法。然后在这100名患者中随机选取20例作为对照组。

1.2 一般资料 病例诊断符合2001年中华医学会心血管分会《急性心肌梗死诊断和治疗指南》中的AMI诊断标准:①典型缺血性胸痛持续时间>30 min,含服硝酸甘油不能缓解。②心电图至少两个相邻胸前导联ST段抬高≥0.2 mV或、aVF 3个导联中至少两个出现ST段抬高≥0.1 mV,不管是否有Q波出现。③发病在6 h以内,心肌酶谱升高。排除标准:①合并心源性休克、心力衰竭、年龄>70岁、既往有心梗史及搭桥术史等高危因素。②有活动性内脏出血。③半年内有脑出血、蛛网膜下腔出血史。④

夹层动脉瘤。⑤两周内接受过手术或创伤性操作和外伤史。⑥经治疗后仍未控制的高血压( $\geq 160/100$  mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)。⑦有血液病或出血倾向者。两组在年龄、性别、合并症方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。溶栓时间均在6 h以内。两组基本情况(表1)。

表1 40例AMI患者的临床情况[n(%)]

项目	NDLIP组(n=20)	对照组(n=20)
性别		
男	11(55)	10(50) <sup>▲</sup>
女	9(45)	10(50) <sup>▲</sup>
年龄(岁)	60.5±8.6	60.8±9.4 <sup>▲</sup>
糖尿病史	6(30)	3(15) <sup>▲</sup>
高血压史	10(50)	12(60) <sup>▲</sup>
前壁心肌梗死	13(65)	13(65) <sup>▲</sup>
下壁心肌梗死	3(15)	5(25) <sup>▲</sup>
右室心肌梗死	3(15)	2(10) <sup>▲</sup>

注:两组在年龄、性别、合并症方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )

1.3 治疗方法 两组入院后立即给予心电监护,持续低流量吸氧,硝酸甘油、低分子肝素钠、阿司匹林及极化液等治疗。均在发病6 h以内给予尿激酶150万U+质量浓度为0.009 g/mL的氯化钠注射液100 mL于30 min内完成静脉滴注。治疗期间严密观察患者生命体征,监测患者溶栓前后心电图ST段变化,定期检验心肌酶谱,测定其峰值时间,随时观察患者治疗过程中有无出血征象。应用临床指标判定再通率,并观察4周病死率。<http://www.cnki.net>

1.4 观察指标 ①胸痛程度。②心电图ST段的演变。溶栓开始后2 h内每30 min记录12导联心电图1次,并与溶栓前心电图对照。③持续心电监护,观察有无再灌注心律失常(指溶栓开始后出现的短暂的加速性室性自主心律、室性心动过速、房室传导阻滞或窦性心动过缓等)。④心肌酶谱的演变,发病后6~24 h,每2 h查1次。⑤出血征象。

1.5 疗效判定 采用临床评价再通的标准:①开始给药后2 h内心电图ST抬高最明显的导联,ST段较给药前迅速下降50%。②开始给药后2 h内缺血性胸痛完全消失或明显减轻至少80%。③开始给药后2 h内出现再灌注心律失常。④血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)的峰值提前14 h内或血清肌酸激酶(CK)峰值16 h出现。符合上述两条及两条以上指标即可判定为血管再通。

1.6 统计分析 将所得资料建立Foxpro数据库,用SPSS 13.0软件进行统计学分析。统计方法用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的血管再通率和4周病死率观察(表2) NDLIP组20例患者经治疗再通16例,再通率为80%;对照组20例再通14例,再通率为70%。两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NDLIP组患者发病4周内死亡0例,4周病死率为0;对照组发病4周内死亡1例,4周病死率为5%,死因为广泛前壁心肌梗死并室颤。两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 两组患者的血管再通率和4周病死率观察[n(%)]

组别	n	再通率	4周病死率
NDLIP组	20	16(80) <sup>▲</sup>	0(0) <sup>▲</sup>
对照组	20	14(70)	1(5)

注:两组血管再通率和4周病死率比较差异有统计学意义( $▲P < 0.05$ )

2.2 两组患者出血及并发症情况 NDLIP组再通的17例中出现再灌注心律失常13例(76.5%),血压明显下降6例(35.3%),未发现出血并发症;对照组再通的14例中出现再灌注心律失常13例(92.9%),血压明显下降5例(35.7%),1例牙龈出血(7.1%)。

## 3 讨论

AMI是临床常见的危急重症<sup>[2]</sup>。早期治疗再开通梗死相关血管是成功治疗的关键,开通梗死相关血管的方法有静脉溶栓<sup>[3]</sup>、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)<sup>[4]</sup>和支架的合理使用<sup>[5]</sup>。而经皮冠状动脉介入治疗(PCI)近期和远期疗效虽优于溶栓治疗,但大部分患者由于经济条件差、交通不利及不能接受介入治疗而失去PCI治疗时机<sup>[6]</sup>。尿激酶静脉溶栓因疗效好,使用方便,不引起过敏反应,并发症少且价格相对低廉,所以在我国仍被广泛应用于临床<sup>[7]</sup>。但尿激酶静脉溶栓对时间要求非常严格,如果患者在发病12 h内开通梗死相关血管,可能免于不可逆心肌坏死,并可最大程度降低死亡风险。开通时间越晚,效果越差<sup>[8]</sup>。如何延长溶栓治疗时间窗,提高心肌缺血缺氧耐受性,最大限度地减少心肌坏死,成为临床医生不断追求的目标。

心脏缺血预适应对心脏的保护作用已被大量实验证实,并且有研究表明非心肌组织缺血预适应对心脏也具有保护作用,称为远隔缺血预适应(remote ischemia preconditioning, RIP),特别是骨骼肌缺血预适应方法简单,

创伤小,成为近年来研究热点。Chen等<sup>[9]</sup>用止血带捆绑大鼠后肢,使其经历4次5 min缺血和5 min再灌注。证实了下肢缺血预适应对远隔的心脏具有抗缺血再灌注损伤作用。李淑娟等<sup>[10]</sup>采用NDLIP的方法研究其对心脏的保护作用,结果表明,与对照组比较,NDLIP组能明显降低ST-段抬高幅度,明显减少梗死面积。亦证实NDLIP对心脏缺血-再灌注损伤有较强的保护作用。

本实验首次应用NDLIP的方法,研究其对后继AMI的影响。结果显示虽然2组均采用相同的静脉溶栓治疗,但溶栓前应用NDLIP的NDLIP组与未应用NDLIP的对照组比较,血管再通率明显提高,病死率显著减少,而且血压下降、心律失常、出血等并发症显著减少,愈后更好。推测NDLIP通过一氧化氮(NO)<sup>[11]</sup>、热休克蛋白、腺苷<sup>[12]</sup>、ATP敏感性钾通道、氧自由基<sup>[13]</sup>及神经元途径<sup>[14]</sup>等机制,激活机体内源性保护作用,增强心肌对随后长时间缺血的耐受性,减轻缺血后心律失常的发生率和严重程度,促进心肌缺血后心脏功能的恢复,缩小心肌梗死的面积,减轻再灌注损伤中的心肌细胞凋亡。

在可预期的将来,随着对NDLIP保护机制了解的逐渐深入,必将为AMI静脉溶栓治疗提高缺血缺氧耐受性,延长治疗时间窗,减少并发症等提供可行、简便、有效的非创伤性预适应保护。

## 参考文献:

- [1] Moses MA, Addison PD, Neligan PG, et al. Mitochondrial KATP channels in hindlimb remote ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(3):559-567.
- [2] 杨宁.尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的临床疗效分析[J].中国现代医生,2009,47(24):107.
- [3] 徐志坤,夏卫东.急性心肌梗死48例尿激酶溶栓的临床分析[J].吉林医学,2009,30(13):1333-1334.
- [4] 周晓东,柳克晔,韩喆,等.冠状动脉旁路移植术后心肌缺血损伤的评估[J].医学研究与教育,2010,27(1):15-17.
- [5] 郑宏,朱福音,张丽莉,等.介入治疗对急性心梗患者血浆脑钠肽水平的影响[J].中国现代医药杂志,2008,10(2):49-50.
- [6] 马翠涛.急性心肌梗死静脉溶栓治疗67例临床分析[J].药物与临床,2010,7(2):55-56.
- [7] 孙颖,俞英,杨钰.急性心梗的药物与急诊PCI治疗的比较[J].医学信息,2010,23(2):422-423.
- [8] 刘丽娟,吴耀强.基层医院治疗中、低危ST段抬高的急性心肌梗死72例分析[J].岭南急诊医学杂志,2006,11(5):370-371.
- [9] Chen XG, Wu BY, Wang JK, et al. Mechanism of the protective effects of noninvasive limbs preconditioning on myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Chin Med J, 2005, 118(20):1723-1727.
- [10] 李淑娟,吴艳娜,康毅,等.无创性肢体缺血预适应对大鼠心脏的保护作用[J].中国药理学通报,2007,23(4):527.
- [11] Zhao HG, Sun XC, Xian XH, et al. The role of nitric oxide in the neuroprotection of limb ischemic preconditioning in rats [J]. Neurochem Res, 2007, 32(11):1919-1926.

[12] Hajrasouliha AR ,Tavakoli S ,Ghasemi M ,et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart [J]. Eur J Pharmacol ,2008 ,579 (1/2/3) :246-252.

[13] Heidbreder M ,Naumann A ,Tempel K ,et al. Remote vs. ischemic preconditioning :the differential role of mitogen acti-

vated protein kinase pathways [J]. Cardiovasc Res ,2008 ,78 (1) :108-115.

[14] 侯丽芳 ,肖业伟 ,冯志强 ,等.无创肢体缺血预处理对兔缺血心肌电稳定性的影响及机制研究 [J].泸州医学院学报 ,2009 ,32 (5) :465-468.

(收稿日期 :2011-09-02)

文章编号 :1005-619X(2012)02-0116-02

## 无创性肢体缺血预适应对后继脑梗死影响的临床研究

刘武威<sup>1</sup> 刘维会<sup>2</sup> 滕长波<sup>3</sup> 刘政华<sup>4</sup> 吕霞<sup>4</sup> 杨桂蓉<sup>5</sup> 马丽亚<sup>1</sup> 尹岭<sup>6</sup>

(1.解放军211医院 ,150080 ;2.沈阳军区大连疗养院桃源疗养区 ,116013 ;3.黑龙江省军区第五干休所 ,150086 ;4.解放军65426部队医院 ,150087 ;5.哈尔滨香坊区民生社区卫生服务中心 ,150036 ;6.解放军总医院 ,100837)

**【摘要】** 目的 观察无创性肢体缺血预适应(NDLIP)对后继急性期脑梗死的影响。方法 首先在老年人群中宣传肢体缺血预适应的益处,动员每人用弹性绷带绑紧大腿根部,造成下肢短时间缺血。早、中、晚各3次,5 min/次,间隔10 min,建立健康档案,长期跟踪观察。发现有脑梗死症状者,立即住院行脑CT检查,确诊为脑梗死后,随机归为NDLIP组,共30例。并随机选取30例未用此方法的急性脑梗死病人作为对照组。对所有病例入院时即给予脑CT检查、NIHSS评分、Barthel指数(BI)评分和Fugl-Meyer(FMA)总分评定。结果 NDLIP组脑梗死体积(3.54±2.17)cm<sup>3</sup>,对照组脑梗死体积(4.64±2.18)cm<sup>3</sup>,两组差异有统计学意义(P<0.05);NDLIP组NIHSS评分(12.48±3.11),对照组NIHSS评分(20.46±2.76),两组差异有统计学意义(P<0.05);NDLIP组BI指数评分(67.1±3.863),对照组BI指数评分(39.8±2.864),两组差异有统计学意义(P<0.05);NDLIP组FMA总分(35.28±5.47),对照组FMA总分(20.76±9.22),两组差异有统计学意义(P<0.05)。结论 NDLIP可缩小梗死体积,减轻临床神经功能缺损程度,提高脑梗死病人日常生活活动能力和肢体运动功能,具有很好的神经保护作用,有望为脑梗死的防治提供可行的、简便的、有效的非创伤性预适应保护。

**【关键词】** 无创性肢体缺血预适应;脑梗死;急性;疗效

**【Abstract】** Objective To observe the curative effect of noninvasive delayed limb ischemic preconditioning (NDLIP) on the patients with subsequent acute cerebral infarction. Methods 60 cases of patients with subsequent acute cerebral infarction were selected for this study, the patients were divided into two groups: NDLIP group, control group. Patients in NDLIP group were preconditioned before ischemia by occluding the lower limb arteries for 5 minutes 3 times respectively in the morning, afternoon and evening at an interval of 10 minutes for a long time. All patients when found the occurrence of cerebral infarction were hospitalized to be examined by CT, and after the diagnosis of cerebral infarction, 30 patients were classified into the NDLIP group. Another randomly selected 30 patients with cerebral infarction but without precondition were classified into the control group. When admitted to the hospital, all 60 patients were examined by CT and assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the Barthel Index (BI) and the Fugl-Meyer motor function scale (FMA). Results The infarction volume was (3.54±2.17)cm<sup>3</sup> in the NDLIP group, while (4.64±2.18)cm<sup>3</sup> in the control group, and the difference was of statistic significance (P<0.05); the NIHSS score was (12.48±3.11) in the NDLIP group, while (20.46±2.76) in the control group, and the difference was of statistic significance (P<0.05); the BI score was (67.1±3.863) in the NDLIP group, while (39.8±2.864) in the control group, and the difference was of statistic significance (P<0.05); the FMA score was (35.28±5.47) in the NDLIP group, while (20.76±9.22) in the control group, and the difference was of statistic significance (P<0.05). Conclusion NDLIP can decrease neurological deficits and reduce the volume of infarction, enhance the activities of daily living and limb motor function, and can exert great neuroprotective effect. The discovery of the great neuroprotective potential of NDLIP has opened a feasible, simple and effective route for noninvasive preconditioning protection.

**【Key words】** Noninvasive delayed limb ischemic preconditioning ;Cerebral infarction ;Acute ;Curative effect

心外组织如肾、小肠及肢体短暂缺血不仅能减轻局部组织或器官对随后长时间的缺血损伤,还对远隔组织和器官有保护作用,因此,将这种现象称为远隔器官预适应(remote preconditioning, RPC)<sup>[1]</sup>。因为肢体缺血预适应(LIP)操作简单,可行性大,可以通过机体不太重要的器官预适应而保护如心脏和脑等重要器官的损伤,临床应用价值最大,所以成为目前研究的热点。大量动物实验证实LIP可减轻脑缺血/再灌注损伤<sup>[2-3]</sup>。但临床上未见学者研究LIP对急性脑梗死病人的影响。本实验首次采用无创性肢体缺血预适应(NDLIP)方法对急性脑梗死病人的影响进行临床研究,为防治缺血性脑血管病提供新的方法和策略。

### 1 资料与方法

1.1 病人选择 NDLIP组:2008-08—2011-08,在干休所、工厂等老年人群中宣传LIP的益处,选取296名未患脑梗死的老年人作为观察对象。动员每人用弹性绷带绑紧大腿根部,造成下肢短时间缺血。早、中、晚各3次,5 min/次,间隔10 min,建立健康档案,长期跟踪观察。发现有脑梗死症

状者,立即住院行脑CT检查,确诊为脑梗死后,随机归为NDLIP组。对照组:2008—2011年在我科住院的急性脑梗死患者,筛选出100名具有以下条件的患者:①首次患急性脑梗死。②发病前未采用LIP方法。然后在这100名患者中随机选取30名作为对照组。

1.2 一般资料 NDLIP组30例,男14例,女16例;年龄55~70岁,平均65岁;合并高血压10例,高脂血症16例,糖尿病7例。对照组30例,男15例,女15例,年龄54~69岁,平均66岁;合并高血压病11例,高脂血症15例,糖尿病8例。两组病例一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。均符合1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的急性脑梗死诊断标准:①均为首次发病。②年龄在70岁以下。③病因考虑为动脉硬化。④出现定位体征12 h以后。⑤脑CT排除脑出血。⑥神经系统受累体征明显(5<NIHSS评分<25)。排除标准:①房颤病人或考虑细菌性栓子。②有出血性疾病或疑有蛛网膜下腔出血者。③昏迷或NIHSS评分<4。④严重心肝肾功能损害者或疾病终末。