

远隔缺血后适应治疗脑缺血:病理生理学机制和临床应用

应国民 任长虹 张颖

【摘要】 远隔脑缺血后适应可诱导脑缺血耐受而具有神经保护作用,为缺血性脑血管病的治疗提供了一个新的策略。近年来,远隔脑缺血后适应的机制研究和临床应用取得了明显进展,并显示了其令人鼓舞的临床转化前景。

【关键词】 卒中;脑缺血;缺血预适应;四肢

Remote cerebral ischemic postconditioning for cerebral ischemia: pathophysiological mechanisms and clinical applications

YING Guomin^{1,2}, REN Changhong¹, ZHANG Ying¹

¹Institute of Hypoxia Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: ZHANG Ying, Email: yingzhang76@foxmail.com

【Abstract】 Remote ischemic postconditioning can induce cerebral ischemic tolerance and have neuroprotective effects. It has provided a novel strategy for the treatment of ischemic cerebrovascular disease. In recent years, the mechanism research of remote ischemic postconditioning and clinical applications have made significant progress and have shown encouraging prospects of clinical transformation.

【Key words】 Stroke; Brain Ischemia; Ischemic Preconditioning; Extremities

随着我国人口老龄化的加速,卒中的发病率、死亡率和致残率呈现逐年上升的趋势,给个人、家庭和社会造成沉重负担。静脉溶栓是急性缺血性卒中唯一有效的治疗手段,但溶栓治疗的“黄金”时间窗仅为3~4.5 h,由于全民健康教育薄弱、医疗资源分布不均以及交通拥堵等问题,在我国溶栓治疗率低于1%。而且,现有的大多数神经保护药仍难以实际运用到临床或疗效不确定^[1]。作为一种机体内源性对抗缺血损伤的保护策略,缺血适应为缺血性脑血管病的治疗提供了一条新的思路。远隔脑缺血后适应是指在对缺血敏感的重要靶器官(如脑)发生缺血事件后,通过对相对耐受缺血的远隔器官(如四肢)给予多次短暂的缺血/再灌注处理产生的保护作

用。脑缺血适应从“预”到“后”、从“局部”到“远隔”的衍进,进一步深入了从基础向临床的转化。现就远隔脑缺血后适应的机制及临床应用做一综述。

1 远隔脑缺血后适应的概念

1986年,Murry等^[2]报道了缺血预适应的实验现象,即低强度轻度缺血处理能显著提升器官(心脏)对后续高强度缺血损伤的抵御能力。此后,陆续有脑缺血预适应的研究报道^[3-7],但由于临床上绝大多数脑缺血事件的发生具有不可预知性,因此阻碍了其临床应用。2006年,Zhao等^[8]报道了脑缺血后适应现象。他们应用大鼠局灶性脑缺血模型,在再灌注后给予颈总动脉3个循环的10 s闭塞/30 s再通处理后,脑缺血半暗带细胞凋亡和自由基生成显著减少,脑梗死体积显著缩小。2009年,Ren等^[9]首次报道了远隔脑缺血后适应现象。他们应用大脑中动脉远端结扎和双侧颈总动脉夹闭30 min的大鼠脑缺血模型,在再灌注后给予股动脉3个循环的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2014.03.009

基金项目:北京市教委提升计划项目(PXM2013_014226_000023)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院低氧医学研究所(应国民、任长虹、张颖);400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科(应国民)

通信作者:张颖,Email: yingzhang76@foxmail.com

15 min 缺血/15 min 再通处理,结果显示脑梗死体积显著缩小。此后,大量动物实验均证实,远隔脑缺血后适应能使脑梗死体积缩小^[8-12]、缺血半暗带神经元凋亡受到抑制^[13-14]、脑水肿减轻^[15]和神经功能改善^[16-17]。由于远隔脑缺血后适应通过处理四肢等比较耐受缺血的器官来保护对缺血缺氧极其敏感的重要器官(如脑),并且在脑缺血事件发生后实施,因此具有重要的临床应用价值。

2 远隔脑缺血后适应的临床实施方案

骨骼肌短暂性缺血被认为是一种有效的缺血适应刺激^[18]。四肢对缺血的耐受性较强,而且容易观察缺血程度,因此成为实现远隔脑缺血后适应的首选操作部位。2002 年, Kharbanda 等^[19]在临床前研究中首次针对人上臂使用血压袖带诱导肢体缺血适应,即 3 个循环的 5 min 缺血(加压至 200 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa)/5 min 再通(放气),并证实这种处理对上臂内皮细胞功能和循环血白细胞聚集无不良影响。2012 年, Bilgin-Greiert 等^[20]将肢体缺血适应的血压袖带压力个体化,调整为高于患者收缩压 30 mm Hg,对 7 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的大腿实施 4 个循环的 5 min 缺血/5 min 再通。应用肌肉微透析法在缺血适应结束即刻和结束后 3 h 检测乳酸水平以及乳酸/丙酮酸比值,结果证实存在骨骼肌缺血;与此同时,甘油含量稳定,提示短暂缺血未造成骨骼肌细胞膜降解等严重损伤。

迄今为止,远隔缺血后适应的临床实施方案尚无公认的最佳标准,但通常选择上臂或大腿施以数个循环(3~5 次)的短暂缺血继以短暂再通(5~15 min)^[18,21],肢体缺血由止血带或标准血压袖带实现^[18,20-21],压力为 180~220 mm Hg^[11,18]或是高于收缩压 30~50 mm Hg^[20]。

3 远隔脑缺血后适应的神经保护机制

一般而言,远隔脑缺血后适应的作用机制包括 3 个有机环节:远隔部位(骨骼肌)保护介质始动触发、传达至靶器官(如脑)和引发神经保护效应,整个事件是一个多通道和多靶点的信号传导过程。

3.1 神经机制

神经理论认为,缺血适应的远隔器官或组织产生的内源性物质能激活原位传入神经通路,反过来又激活传出神经通路,继而作用于靶器官^[10]。在大鼠脑缺血模型中,注射传入神经阻断剂辣椒素可减弱远隔缺血后适应的神经保护作用,提示传入神经

通路参与了远隔缺血后适应对缺血脑组织的保护作用^[9]。

3.2 体液机制

体液理论认为,缺血适应的器官或组织释放到血液中的体液介质进入体循环,与位于远隔器官的受体结合,触发细胞内信号通路,从而介导保护作用^[10,22]。

3.2.1 一氧化氮(nitric oxide, NO)与一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)

NO 是一种内源性血管舒张因子,参与血管舒缩调节以及缺血缺氧耐受的形成^[23]。缺血后适应可使内皮型 NOS(endothelial NOS, eNOS)生成增多,从而增加脑血流量和减轻脑缺血损伤^[24]。2012 年, Peng 等^[13]的研究显示,远隔脑缺血后适应可减轻全脑缺血再灌注损伤,其保护效应与磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路诱导 eNOS 表达上调有关。2013 年, Pignataro 等^[25]的研究显示,肢体缺血后适应亦可诱导神经元型 NOS(neuronal NOS, nNOS)生成 NO,且非选择性 NOS 抑制剂和选择性 nNOS 抑制剂均能阻止远隔缺血后适应的神经保护作用。肢体缺血后适应后,大脑皮质活化的细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)表达上调,提示 nNOS 的表达上调似乎与 p-ERK 相关。

3.2.2 阿片类药物

2011 年, Zhou 等^[16]报道,肢体缺血后适应可通过激活阿片受体/PI3K/Akt 信号转导通路减轻新生大鼠脑缺血再灌注损伤,使用阿片受体阻滞剂纳洛酮或抑制 PI3K 通路能削弱肢体缺血后适应的保护效应,而应用非选择性阿片受体激动剂吗啡可模拟肢体缺血后适应,使缺血再灌注后的脑梗死体积缩小。此外,免疫细胞的激活和调节可能受到内源性阿片类药物释放和结合的影响^[26]。PI3K/Akt 信号通路参与细胞的生长、增殖、分化、生存和代谢相关的信号转导^[27],是缺血后适应神经保护作用中的一个重要因素^[28]。

3.2.3 腺苷

腺苷是机体的一种内源性神经保护剂。研究表明,使用腺苷 A1 受体拮抗剂能减弱脑缺血耐受^[29-30],且远隔缺血适应介导的神经保护作用与内

源性腺苷 A1 受体激活有关^[31]。据推测,腺苷有可能通过激活神经通路参与远隔缺血适应的神经保护作用^[32]。

3.3 系统反应

业已证实,远隔缺血适应可引起全身性保护反应,涉及抗炎、抗凋亡和免疫细胞调节等机制^[18]。对健康志愿者上臂实施缺血适应后,抽取血样进行微阵列分析显示,循环白细胞的促炎基因表达受到抑制,这些基因编码的蛋白质涉及细胞因子合成、白细胞趋化、黏附、迁移和胞吐作用以及固有免疫反应^[33]。Kong 等^[11]的研究显示,大鼠远隔缺血后适应可降低缺血皮质和海马区排斥性导向分子(repulsive guidance molecule, RGMa)以及白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 IL-6 表达、缩小脑梗死体积和减轻神经功能缺损,提示远隔缺血后适应的神经保护作用与 RGMa 以及炎症介质的表达下调有关。

3.4 其他

3.4.1 自噬

2012 年, Qi 等^[34]的研究显示,肢体缺血后适应大鼠缺血半暗带神经元自噬水平升高,同时伴有 Akt 和糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 磷酸化增加;利用 Akt 抑制剂阻滞 Akt/GSK3 β 信号通路能抑制下游神经元自噬,同时导致胱天蛋白酶-3 激活,提示 AKT/GSK3 β 信号通路依赖性自噬参与了远隔缺血后适应的神经保护作用。

3.4.2 蛋白质合成

2009 年, Ren 等^[9]的研究显示,蛋白质合成抑制剂放线菌酮能消除远隔缺血后适应的神经保护效应,提示远隔缺血后适应可通过调节蛋白质合成来减轻脑缺血损伤。

3.4.3 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)

PKC 信号级联反应在多种组织缺血再灌注损伤中起着核心作用^[31]。肢体缺血后适应通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导抑制内源性 PKC 激活,从而减轻脑缺血再灌注损伤^[14]。同时,肢体缺血后适应也可通过抑制 PKC 的激活来调节 ROS,且肢体缺血刺激诱导产生的 ROS 作为一种重要的触发因素参与了远隔缺血后适应的神经保护。

3.4.4 ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP})

远隔缺血后适应的神经保护作用与 K_{ATP} 激活

相关^[17]。K_{ATP} 激活剂二氮嗪可减轻大鼠脑缺血损伤,而 K_{ATP} 阻滞剂 5-HD 则能消除远隔缺血后适应的神经保护效应。

4 远隔脑缺血后适应的临床研究

2011 年, Koch 等^[35]报道,34 例发病 96 h 内的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者在脑血管痉挛危险期内进行上肢缺血适应,即 3 个循环的 5 min 缺血(血压袖带 200 mm Hg)/5 min 再通,每 24 ~ 48 h 实施 1 次,直至入院后 14 d。结果显示,对蛛网膜下腔出血患者实施重复肢体缺血处理安全、可行且耐受性良好。

2012 年, Meng 等^[36]选择 68 例有症状动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄患者,随机对其中 38 例进行肢体缺血预适应,即双侧上臂 5 个循环的 5 min 缺血(自主研发的缺血训练仪,加压至 200 mm Hg)/5 min 再通,每天 2 次,连续实施 300 d。结果显示,肢体缺血预适应组在 90 d (5% 对 23.3%) 和 300 d (7.9% 对 26.7%) 时的卒中复发率均显著性低于对照组 (P 均 < 0.01),提示重复肢体缺血预适应可有效改善脑血流灌注以及降低有症状动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄患者的卒中复发率。

目前,已有多项经注册的远隔缺血适应神经保护的临床试验正在进行之中,例如:(1)远隔肢体缺血预适应对急性脑梗死的保护效应(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01672515>);(2)远隔缺血预适应与脑小血管病临床试验(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01658306>);(3)肢体缺血预适应在颈动脉支架置入术中的效应(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01175876>);(4)长期远隔肢体缺血预适应在颈动脉支架置入术中的保护效应(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01654666>);(5)远隔缺血间适应(remote preconditioning)作为静脉重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性卒中的辅助疗法(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00975962>);(6)远隔缺血预适应对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的预防作用(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01158508>)。

5 远隔脑缺血后适应的发展趋势

首先,远隔脑缺血后适应的进一步转化和推广亟待解决诸如技术规范、临床路径等一系列问题。目前的临床报道均为单中心随机对照试验,相信在不久的将来,多中心随机对照试验的开展将有助于进一步证实远隔脑缺血后适应临床应用的安全性和有效性,并有助于制定远隔脑缺血后适应疗法的临

床路径,包括适应证、禁忌证、治疗时间窗、疗程和疗效评估等。

其次,现有的基础研究显示远隔缺血后适应对重症脑血管病的保护作用有限,因此,研究其与其他治疗方法的联合应用以提高肢体缺血后适应的治疗效果显得尤为必要。迄今为止,肢体缺血后适应在心血管病方面已有与介入治疗联合应用的报道^[37],但在缺血性脑血管病的联合治疗方面,虽然已有注册的临床试验^[38],但尚未得出结果。

再次,远隔脑缺血适应研究领域的另一个研究重点在于操作仪器的研发。目前报道使用的仪器^[36]在操作的便捷性和智能化方面还有很大提升空间,进一步研发改进相关产品有利于实现远隔缺血后适应的个体化治疗,使之更适合于老年人群。

最后,中国的经济发展存在地区差异,边远山区经济发展滞后、医疗水平薄弱,而远隔脑缺血后适应疗法经济且安全,特别适合我国国情。

6 结语

远隔脑缺血后适应是通过对四肢等较耐受缺血的非生命重要器官进行短暂缺血处理来保护对缺氧缺血极其敏感的重要器官(如脑),并在缺血事件发生后实施,可使用血压袖带,临床操作简便易行而且安全。因此,肢体远隔缺血后适应已正在成为最具有临床转化潜能的诱导内源性神经保护机制的非药物治疗方法。大多数脑血管病患者是老年人且伴发多种合并症,如高血压、糖尿病、高脂血症等,目前往往分散于多个科室,针对单个疾病的药物等传统治疗方法难免产生旁系统不良反应。相比之下,肢体缺血后适应能针对多种疾病的共同致病基础,利于与临床多学科的综合协同,特别适合多系统慢性病共存的老年人。面对我国人口老龄化速度不断加快以及由此导致的老年性疾病发病率不断攀升的现状,系统和深入研究远隔缺血后适应的作用机制,升级和改进远隔缺血适应的治疗仪器,使其产业化并最终应用于临床,有望为老年人多发的心、脑等多系统疾病的防治提供新的策略。

参考文献

- [1] Hoyte L, Kaur J, Buchan AM. Lost in translation: taking neuroprotection from animal models to clinical trials. *Exp Neurol*, 2004, 188: 200-204.
- [2] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124-1136.
- [3] Pong K. Ischaemic preconditioning: therapeutic implications for

- stroke? *Expert Opin Ther Targets*, 2004, 8: 125-139.
- [4] Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 437-448.
- [5] Zhao H. The protective effect of ischemic postconditioning against ischemic injury: from the heart to the brain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007, 2: 313-318.
- [6] Pignataro G, Scorziello A, Di Renzo G, et al. Post-ischemic brain damage: effect of ischemic preconditioning and postconditioning and identification of potential candidates for stroke therapy. *FEBS J*, 2009, 276: 46-57.
- [7] Fairbanks SL, Brambrink AM. Preconditioning and postconditioning for neuroprotection: the most recent evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24: 521-534.
- [8] Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26: 1114-1121.
- [9] Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brain Res*, 2009, 1288: 88-94.
- [10] Hess DC, Hoda MN, Bhatia K. Remote limb preconditioning and postconditioning: will it translate into a promising treatment for acute stroke? *Stroke*, 2013, 44: 1191-1197.
- [11] Kong Y, Rogers MR, Qin X. Effective neuroprotection by ischemic postconditioning is associated with a decreased expression of RGMA and inflammation mediators in ischemic rats. *Neurochem Res*, 2013, 38: 815-825.
- [12] Hasseldam H, Hansen-Schwartz J, Munkholm N, et al. Remote post-conditioning reduces hypoxic damage early after experimental stroke. *Neurol Res*, 2013, 35: 336-343.
- [13] Peng B, Guo QL, He ZJ, et al. Remote ischemic postconditioning protects the brain from global cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating endothelial nitric oxide synthase through the PI3K/Akt pathway. *Brain Res*, 2012, 1445: 92-102.
- [14] Wang Q, Zhang X, Ding Q, et al. Limb remote postconditioning alleviates cerebral reperfusion injury through reactive oxygen species-mediated inhibition of delta protein kinase C in rats. *Anesth Analg*, 2011, 113: 1180-1187.
- [15] Ren C, Gao M, Dornbos D 3rd, et al. Remote ischemic postconditioning reduced brain damage in experimental ischemia/reperfusion injury. *Neurol Res*, 2011, 33: 514-519.
- [16] Zhou Y, Fathali N, Lekic T, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rat pups by the opioid receptor/Akt pathway. *Stroke*, 2011, 42: 439-444.
- [17] Sun J, Tong L, Luan Q, et al. Protective effect of delayed remote limb ischemic postconditioning: role of mitochondrial K_{ATP} channels in a rat model of focal cerebral ischemic reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32: 851-859.
- [18] Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, et al. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg*, 2010, 25: 127-134.
- [19] Kharbada RK, Mortensen UM, White PA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*, 2002, 106: 2881-2883.
- [20] Bilgin-Freiert A, Dusick JR, Stein NR, et al. Muscle microdialysis to confirm sublethal ischemia in the induction of remote ischemic preconditioning. *Transl Stroke Res*, 2012, 3: 266-272.
- [21] Loukogeorgakis SP, Williams R, Panagiotidou AT, et al. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a $K(ATP)$ -channel dependent mechanism. *Circulation*, 2007, 116: 1386-1395.
- [22] Lim SY, Hausenloy DJ. Remote ischemic conditioning: from bench to bedside. *Front Physiol*, 2012, 3: 27.
- [23] Liu HQ, Li WB, Li QJ, et al. Nitric oxide participates in the induction of brain ischemic tolerance via activating ERK1/2 signaling pathways. *Neurochem Res*, 2006, 31: 967-974.
- [24] Liu X, Chen H, Zhan B, et al. Attenuation of reperfusion injury

- by renal ischemic postconditioning: the role of NO. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359: 628-634.
- [25] Pignataro G, Esposito E, Sirabella R, et al. nNOS and p-ERK involvement in the neuroprotection exerted by remote postconditioning in rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 105-114.
- [26] Yetgin T, Manintveld OC, Groen F, et al. The emerging application of remote ischemic conditioning in the clinical arena. *Cardiol Rev*, 2012, 20: 279-287.
- [27] Hui L, Pei DS, Zhang QG, et al. The neuroprotection of insulin on ischemic brain injury in rat hippocampus through negative regulation of JNK signaling pathway by PI3K/Akt activation. *Brain Res*, 2005, 1052: 1-9.
- [28] Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. *J Neurochem*, 2008, 105: 943-955.
- [29] Nakamura M, Nakakimura K, Matsumoto M, et al. Rapid tolerance to focal cerebral ischemia in rats is attenuated by adenosine A1 receptor antagonist. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 161-170.
- [30] Yoshida M, Nakakimura K, Cui YJ, et al. Adenosine A₁ receptor antagonist and mitochondrial ATP-sensitive potassium channel blocker attenuate the tolerance to focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24: 771-779.
- [31] 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. *Brain Res*, 2012, 1459: 81-90.
- [32] Anrather J, Hallenbeck JM. Biological networks in ischemic tolerance—Rethinking the approach to clinical conditioning. *Transl Stroke Res*, 2013, 4: 114-129.
- [33] Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 2004, 19: 143-150.
- [34] Qi ZF, Luo YM, Liu XR, et al. AKT/GSK3 β -dependent autophagy contributes to the neuroprotection of limb remote ischemic postconditioning in the transient cerebral ischemic rat model. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 28: 965-973.
- [35] Koch S, Katsnelson M, Dong C, et al. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke*, 2011, 42: 1387-1391.
- [36] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology*, 2012, 79: 1853-1861.
- [37] Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2010, 375: 727-734.
- [38] Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning in thrombolysed stroke patients: randomized study of activating endogenous neuroprotection—design and MRI measurements. *Int J Stroke*, 2013, 8: 141-146.

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2014-01-02)

· 医学简讯 ·

THRIVE 评分预测缺血性卒中转归和溶栓出血风险

在以往的研究中,血管事件患者总体健康风险(Totaled Health Risks in Vascular Events, THRIVE)评分已经显示出广泛的用途,使预测临床转归、死亡和组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)治疗后的出血风险成为可能,而不论应用的急性卒中治疗类型如何。

使用来自虚拟国际卒中临床试验档案(Virtual International Stroke Trials Archive, VISTA)的资料,美国加利福尼亚州红木城凯泽永久医疗集团神经科学部的 Flint 等在一个接受 tPA 治疗或不接受急性治疗的大型患者队列中进一步验证了 THRIVE 评分,旨在确认 THRIVE 评分与溶栓后出血之间的联系,并对 THRIVE 评分与现有的其他几种转归预测评分进行比较。

结果表明,THRIVE 评分可强烈预测临床转归[转归良好的优势比(odds ratio, OR)0.55,95%可信区间(confidence interval, CI)0.53~0.57; $P<0.001$]、死亡(OR 1.57,95% CI 1.50~1.64; $P<0.001$)和 tPA 溶栓后的脑出血风险(OR 1.34,95% CI 1.22~1.46; $P<0.001$)。THRIVE 评分与转归之间的联系不受 tPA 的影响。受试者工作特征曲线分析显示,THRIVE 评分在预测临床转归和死亡风险方面优于现有的其他几种转归预测评分。

因此,THRIVE 评分是在缺血性卒中患者中预测临床转归、死亡和溶栓后出血风险的一种简单易用的工具。尽管相对简单,但 THRIVE 评分的预测价值却高于其他几种转归预测工具。

THRIVE 评分项目包括年龄(60~79 岁为 1 分, ≥ 80 岁为 2 分)、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分(11~20 分为 2 分, ≥ 21 分为 4 分)、高血压(1 分)、糖尿病(1 分)和心房颤动(1 分),总分为 9 分。可登陆官方网站(<http://www.thrivescore.org>)进行 THRIVE 评分计算。

原文出处:Stroke, 2013, 44: 3365-3369.

(李宏建)