

威胁生命的血管渗漏综合征发生。

**2.2.3 放免结合物** FDA已批准第一个人用治疗性放免结合物 ibritumomab。ibritumomab 是钷-90 标记的抗 CD20 单克隆抗体,在治疗非何杰金淋巴瘤临床试验中证明有效。用 ibritumomab 治疗的淋巴瘤病人总治疗反应率为 69%(完全有效为 25%,部分有效为 41%)。对程度较轻病例,治疗总反应率更高,为 82%(完全有效 27%,部分有效 56%)。

**2.2.4 免疫细胞因子结合物** 免疫抗体融合细胞因子用来直接加强病人对其自身肿瘤的免疫反应。新近融合 IL-12 和 L19 两种细胞因子的蛋白,在治疗小鼠肺转移性肿瘤时发现,其疗效优于仅融合 IL-12 一种细胞因子的蛋白。上述结合物治疗小鼠肺转移性肿瘤 22 d 结果发现肿瘤为盐水对照组的 1/5,为单 IL-12 融合蛋白的 1/4。

**2.2.5 预靶向抗体结合物** 在预靶向抗体治疗中,先给予一种抗体-酶或抗体-配体结合物,允许定位于肿瘤。当其从循环和正常组织中消除后,或者在消除剂除去其活性后,给予只在肿瘤上的预靶向抗体结合与激活的细胞毒剂。用这种方法,使细胞毒效应更进一步集中于肿瘤中。

**2.2.6 抗体导向酶性前药治疗** 在抗体导向酶性前药治疗(ADEPT)时,酶结合到预靶向抗体,此后酶能激活无活性前药的活性。临床试验中,CPG2 通过化学结合到 A5B7 抗 CEA 小鼠单克隆抗体组分

(ab)<sub>2</sub>上,接着给前药 Bis-碘酶硫芥(ZD2727P),可使病人病情稳定。但在其后的 ADEPT 治疗过程中,病人因产生抗酶抗体和 HAMA 反应而使疗效减弱。

**2.2.7 预靶向放射免疫治疗** 通常大多数人应用预靶向放射免疫治疗(PRIT)时,用抗肿瘤单克隆抗体-抗生蛋白链菌素(MAb-SA)或单克隆抗体-生物因子(MAb-B)结合物全身给药,使其在数日内定位于肿瘤中。然后给予清除剂,即生物因子-半乳糖-人血清白蛋白或抗生蛋白链菌素,使仍然存在循环中的单克隆抗体结合物在肝脏中消除。然后给予仅与预定位于肿瘤上的单克隆抗体结合物结合的生物因子螯合钷-90 复合物。至今,许多 PRIT 临床试验还在实体瘤或弥散瘤病例中进行。在非何杰金淋巴瘤病人中观察到最好的治疗反应,给药的 7 名中有 6 名为客观的治疗反应,但在实体瘤病人中没有观察到明显的治疗反应。

### 3 结语

自从 Kohler 和 Milstein 首先开发出杂交瘤技术的 1/4 世纪中,已使基于抗体的治疗药物领域得到显著进展。许多抗体药物目前正进行临床试验,更多的药物在研制中。虽然美国 FDA 仅批准使用了少数抗体药物,但上述改善抗体药物的新途径药物在未来数年中将进入临床试验,此种基于抗体的治疗药物将真正进入昌盛时期。

## 醛固酮阻断剂依普利酮在心血管疾病中的作用

王丽娟综述 项美香审校

(浙江大学医学院第二附属医院心内科,浙江 杭州 310009)

**摘要:**肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活及高醛固酮血症对心血管系统均有损伤作用。血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体阻断剂(ARB)已被证实可有效降低血压和保护靶器官,减少心力衰竭的发病率和死亡率,但长期使用 ACE 抑制剂或 ARB 治疗后,血醛固酮浓度又会回到基线水平,即所谓“醛固酮逃逸”,因此降低了这些药物进一步的疗效。醛固酮受体拮抗剂螺内酯对心血管系统有显著的保护作用,但它的性激素相关副作用限制了其应用。新一代选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮为心血管疾病的治疗开辟了新的道路。

**关键词:**醛固酮阻断剂;依普利酮;心血管疾病

**中图分类号:**R972 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-0971(2005)01-0015-05

醛固酮受体不仅存在于肾脏,也存在于心脏、血

管及脑中。多种生理因素如血管紧张素 II、血钾、ACE 抑制剂、内皮素、去甲肾上腺素及 5-羟色胺(5-

HT)等均可促进醛固酮的分泌。许多研究发现,醛固酮与其受体结合可导致心血管系统损害。近年来研究发现,醛固酮不仅可以通过其引起水钠潴留及血浆低钾低镁的作用影响心血管系统的病理生理改变,还可引起心脏及血管的纤维化、内皮功能异常、血管损害、血栓形成、压力感受器功能障碍、控制心肌摄取去甲肾上腺素,以及可能由于心肌纤维化引起的室性心律失常等。临床上,醛固酮可能参与高血压、心肌缺血、心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化、终末期肾病及中风等的病理生理过程。许多研究发现,阻断醛固酮受体的作用,可预防和治疗其对血管及靶器官的损害。非选择性醛固酮受体拮抗剂螺内酯对心血管系统有保护作用,但其性激素相关副作用使之不宜广泛应用于临床,新一代选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮(eplerenone)有相似的心脏保护作用,而其不良反应明显减少。

### 1 依普利酮的药代动力学

依普利酮是螺内酯的衍生物,体外研究发现,这种结构改变使其与皮质激素受体的亲和力减小1/20~1/15,尤其依普利酮对雄激素和孕激素受体的亲和力只有螺内酯的1/500,而其药效作用却比螺内酯高1~2倍。人口服依普利酮100 mg后可迅速吸收,1.2 h达血药峰浓度1.72 mg·L<sup>-1</sup>。依普利酮的血浆蛋白结合率为49%,而螺内酯的结合率为90%。依普利酮通过细胞色素P450(CYP)3A4同工酶代谢,半衰期为4~6 h,口服吸收后67%从尿液排泄,32%从粪便排泄。肝和肾功能不全者血药浓度有不同程度的升高<sup>[1]</sup>。

### 2 依普利酮的动物实验和临床应用

#### 2.1 依普利酮对高血压的作用

大量临床试验比较了依普利酮与安慰剂、ACE抑制剂、ARB、螺内酯及钙离子通道阻滞剂(CCB)等药的降压作用,结果发现其降压效果稳定可靠,副作用少,耐受性好。

在一项涉及400名轻中度原发性高血压患者的多中心、平行、双盲、安慰剂对照试验中,评估了依普利酮对原发性高血压的疗效、安全性和耐受性。经过4周的安慰剂治疗后,受试者随机接受12周依普利酮(25, 50, 100, 200 mg·d<sup>-1</sup>)或安慰剂治疗。结果依普利酮组的降压效果明显优于安慰剂组,动态血压监测提示,依普利酮的各剂量组(25~200 mg·

d<sup>-1</sup>)均比安慰剂组有显著的降压作用,依普利酮组的24 h平均收缩压和舒张压下降了6.4/4.4~10.3/5.7 mmHg,而安慰剂组的相应值为1.3/0.8 mmHg,收缩压和舒张压都较安慰剂组明显降低<sup>[2]</sup>。Williams等<sup>[3]</sup>比较了依普利酮与依那普利对轻中度高血压患者的疗效和耐受性。499名受试者随机接受依普利酮或依那普利治疗(通过测量坐位舒张压分三步调节至有效剂量,即初始量为依普利酮50 mg·d<sup>-1</sup>,依那普利10 mg·d<sup>-1</sup>,如第4, 8, 12周时的坐位舒张压>90 mmHg,则分别上调药物剂量至依普利酮100 mg·d<sup>-1</sup>,最大剂量200 mg·d<sup>-1</sup>;依那普利20 mg·d<sup>-1</sup>,最大剂量为40 mg·d<sup>-1</sup>)。6个月后发现,两者降低坐位收缩压和舒张压的疗效相似:对收缩压的影响依普利酮和依那普利分别为(-14.5 mmHg vs -12.7 mmHg, P=0.199);对舒张压的影响依普利酮和依那普利分别为(-11.2 mmHg vs -11.3 mmHg, P=0.910)。6个月时舒张压<90 mmHg者减量服药再持续6个月,两者的降压疗效仍然相似。同时发现,依普利酮降压作用不依赖于肾素水平,但依那普利组的降压反应与肾素相关,提示依普利酮对低肾素型高血压的靶器官有更好的保护作用,两者均可减少蛋白尿,但依普利酮对肾功能有更明显的改善作用。Flack等<sup>[4]</sup>比较了依普利酮和氯沙坦、安慰剂在不同人种中的疗效。结果表明,依普利酮在白种人和黑种人中降低收缩压和舒张压都明显强于氯沙坦或安慰剂,依普利酮对黑种人高血压患者的疗效更好。三者的副作用发生率无明显差异。有研究评估了依普利酮与螺内酯对血压的影响,结果发现两药降低收缩压及舒张压的效果相似,但依普利酮的副作用明显低于螺内酯。一项关于老年高血压治疗的研究发现,依普利酮与氢氯地平对收缩压、脉压差、脉搏波速率的影响相似,氢氯地平降低舒张压效果好,而依普利酮减少微量白蛋白尿的疗效更明显<sup>[5]</sup>。低肾素高血压患者使用ACE抑制剂和ARB药物治疗差,一项多中心、随机、平行、双盲、剂量分组的临床试验评估了依普利酮对低肾素型原发性高血压患者的疗效,结果发现依普利酮可显著降低这些患者的血压<sup>[6]</sup>。除了降压作用外,大量的研究还发现依普利酮具有心脏、肾脏、脑等多器官的保护作用<sup>[7]</sup>。

#### 2.2 依普利酮对左心功能不全的作用

许多动物实验研究了依普利酮对心力衰竭的影响。Wang等<sup>[8]</sup>应用C57BL/6J鼠左冠前降支结扎法

造成心肌梗死模型,2周后随机分为药物治疗组和对照组,药物治疗组分为(1)依普利酮  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (2)依那普利  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (3)依普利酮与依那普利联合用药。12周后发现,依普利酮治疗可显著改善射血分数和心输出量,减少左室重构、胶原蛋白合成和心肌纤维化,这些作用与降压效应无关。另一项研究发现,慢性心力衰竭大鼠的氧化应激水平比假手术组明显升高,但经依普利酮治疗后可减少肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等细胞因子的释放,并降低血管的超氧化物水平<sup>[9]</sup>。心力衰竭时由于血液高凝状态包括内皮功能失调和血小板活化,使血栓形成更易发生,依普利酮可明显抑制心力衰竭大鼠的血小板表面P-选择蛋白的表达,从而抑制血小板活化<sup>[10]</sup>。这些研究可能部分解释了依普利酮对心力衰竭的治疗机制。

依普利酮对急性心肌梗死后心力衰竭的疗效及存活试验(Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study, EPHEUS)涉及6632例急性心肌梗死后心功能不全患者<sup>[11]</sup>,所有受试者为心肌梗死后3~14d且左室射血分数(EF) $\leq 40\%$ ,均给予标准治疗,包括阿司匹林、ACE抑制剂或ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂、地高辛和利尿剂,再随机加服依普利酮( $25 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )或安慰剂治疗。平均随访16个月,结果发现依普利酮治疗组总死亡率降低15%( $P = 0.008$ ),心血管死亡率降低17%( $P = 0.005$ )。这一结果主要是由于心脏猝死降低了17%( $P = 0.003$ )。主要联合终点事件包括心血管病死亡、心血管病住院(非致死性心肌梗死、非致死性中风、心力衰竭、室性心律失常等)率降低了13%( $P = 0.002$ )。心血管病住院率的减少主要是由于因心力衰竭住院的事件数降低了15%( $P = 0.03$ )。总死亡率及总住院率降低8%( $P = 0.02$ )。该研究提示,醛固酮受体拮抗剂对已接受传统治疗的心力衰竭患者仍有益处,可进一步降低心血管疾病的发病率和死亡率。

### 2.3 依普利酮对左心室肥厚的作用

依普利酮、依那普利及两药合用在左心室肥厚中的作用研究(Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril Combination Therapy in Patients with Left Ventricular Hypertrophy AE)是一项随机、双盲、对照试验<sup>[12]</sup>。选择202例高血压伴有左心室肥厚的患者,随机分为3组,分别给予依普利酮  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或依那普利  $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或依普利酮  $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 加依那

普利  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,第8周时若舒张压  $> 90 \text{ mmHg}$ ,则加服双氢克尿噻  $12.5 \sim 25 \text{ mg}$ 和(或)氢氯地平  $10 \text{ mg}$ 治疗。9个月后,评估左室重量(MRI法)、血压及药物安全性。结果依普利酮与依那普利降低左室重量的疗效相似,分别降低为( $14.5 \pm 3.36$ )g vs ( $19.7 \pm 3.20$ )g ( $P = 0.258$ ),两药合用疗效更佳,降低左室重量( $27.2 \pm 3.39$ )g ( $P = 0.007$ )。三组的降压效果相当;与依那普利相比,依普利酮组的咳嗽副作用少,但高血钾副作用多。提示依普利酮与依那普利逆转左心室肥厚和高血压同样有效,而且联合应用疗效更明显。

### 2.4 依普利酮对动脉粥样硬化的作用

Rajagopalan等<sup>[13]</sup>发现,在动物实验中应用选择性醛固酮受体拮抗剂依普利酮可改善高脂饮食诱导的粥样硬化动脉的内皮功能,减少氧化物的生成。研究人员将接受正常饮食和高脂饮食的新西兰兔随机分为两组,分别给予依普利酮  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (bid)或安慰剂,6周后处死,结果发现高脂饮食组的过氧化物产生显著增加,给予依普利酮治疗后主动脉的过氧化物产生恢复到正常水平,还原型辅酶I(NADH)和还原型辅酶II(NADPH)氧化酶的活性也降低到基线水平。另一项研究发现,给予动脉粥样硬化的apoE基因敲除大鼠依普利酮  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗3个月后,比较药物组与非药物组的血压、血清、巨噬细胞氧化应激水平和动脉粥样硬化损害面积,结果发现与非药物组相比,依普利酮组的收缩压及舒张压均显著降低;血清的脂质氧化易感性下降了26%,腹膜巨噬细胞的脂质过氧化水平显著下降,巨噬细胞的氧化型低密度脂蛋白(LDL)和超氧阴离子释放都明显减少;大动脉的粥样斑块面积也明显减小<sup>[14]</sup>。依普利酮还能抑制血管紧张素II/钠盐诱导的血管炎症,调节醛固酮/钠盐诱导的硬化动脉的弹性和纤维连接蛋白。这些研究都提示依普利酮可调节内皮功能、增加血管弹性、缓解氧化应激和血管纤维沉积,进而减缓或阻止动脉粥样硬化的发展<sup>[15]</sup>。

### 3 剂量与用法

在临床试验中,依普利酮的常用剂量为  $25 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每天  $> 100 \text{ mg}$ 后剂量效应曲线趋于平台,且高血钾的不良反应开始增多。生产厂家建议治疗高血压可从  $50 \text{ mg}$  (sid)起始增至  $50 \text{ mg}$  (bid)。心肌梗死后心功能不全时,起始剂量为  $25 \text{ mg}$  (sid) 4周内可增至  $50 \text{ mg}$  (sid)。老年人和肝功能不全者不需

调整剂量。由于依普利酮主要通过 CYP3A4 同工酶代谢,所以不宜与潜在抑制该酶系统的药物如红霉素、维拉帕米、酮康唑等合用。另外,与其他保钾药物合用要慎重。

#### 4 依普利酮的不良反应及药物相互作用

依普利酮的不良反应是导致剂量依赖性的血钾升高<sup>[16]</sup>。临床试验中除高血钾外,单用或与其他药合用,不良反应与安慰剂无差别。在 EPHEBUS 研究中,发生严重高血钾者在依普利酮组为 5.5%,安慰剂组为 3.9%( $P = 0.002$ )。高血钾的发生率在依普利酮与螺内酯相似。估计高血钾的发生频率和严重程度与肾功能不全、糖尿病、微量蛋白尿有关<sup>[17]</sup>。螺内酯评价随机研究试验(RALES)发现,螺内酯有剂量依赖性的男性乳房发育、乳房痛、阳痿和女性病人有月经失调等性激素相关的不良反应,而这些不良反应在应用依普利酮都很少发生<sup>[2-5,11,12]</sup>。依普利酮还与轻度的血脂、丙氨酸转氨酶及血肌酐升高有关。

#### 5 结语

依普利酮是一种高选择性的醛固酮阻断剂,基础和临床试验结果显示,该药在降压、改善心功能、逆转心肌肥厚、抗动脉粥样硬化等方面均优于螺内酯。虽然它也有一些不良反应,但如起始剂量从小量开始,并注意监测,不良反应的发生率可明显降低。该药已在美国上市,随着目前正在进行的多项研究的进一步深入,依普利酮有望成为心血管领域中的又一个广泛用药。

#### 参考文献

[1] Cook CS, Berry LM, Bible RH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of [<sup>14</sup>C] eplerenone after oral administration to human[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11):1448 - 1455.

[2] White WB, Carr AA, Krause S, et al. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(1):38 - 42.

[3] Williams GH, Burgess E, Kolloch RE, et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(8):990 - 996.

[4] Flack JM, Oparil S, Pratt JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and

white patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(7):1148 - 1155.

[5] White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension[J]. *Hypertension*, 2003, 41(5):1021 - 1026.

[6] Saruta T, Kageyama S, Ogihara T, et al. Efficacy and safety of the selective aldosterone blocker eplerenone in Japanese patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2004, 16(4):175 - 183.

[7] Rudolph AE, Rocha R, McMahon EG. Aldosterone target organ protection by eplerenone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 217(1/2):229 - 238.

[8] Wang D, Liu YH, Yang XP, et al. Role of a selective aldosterone blocker in mice with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2004, 10(1):67 - 73.

[9] Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann SK, et al. Addition of the selective aldosterone receptor antagonist eplerenone to ACE inhibition in heart failure: effect on endothelial dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(3):655 - 662.

[10] Schafer A, Fraccarollo D, Hildemann S, et al. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89(6):1024 - 1030.

[11] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14):1309 - 1321.

[12] Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study[J]. *Circulation*, 2003, 108(15):1831 - 1838.

[13] Rajagopalan S, Duquaine D, King S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(18):2212 - 2216.

[14] Keidar S, Hayek T, Kaplan M, et al. Effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on blood pressure, serum and macrophage oxidative stress, and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41(6):955 - 963.

[15] Endemann DH, Touyz RM, Iglarz M, et al. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rat[J]. *Hypertension*, 2004, 43(6):1252 - 1257.

[16] Levy DG, Rocha R, Funder JW. Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of eplerenone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2736-2740.

[17] Weinberger MH. Eplerenone: a new selective aldosterone receptor antagonist[J]. *Drugs Today(Barc)*, 2004, 40(6): 481-485.

## 降低局部缺血性中风危险性的策略

张城<sup>1</sup>, 卢曦<sup>2</sup> 编译

(1. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 北京费森尤斯卡比医药有限公司, 北京 100004)

**摘要:** 中风是一种常见的严重疾病。目前, 已认识到短暂的局部缺血的发作是中风的一种常见前兆。大多数中风属于原发性的缺血性中风。治疗急性缺血性中风的方法非常有限, 因此, 预防是降低中风复发和其他血管疾病危险性的重要措施。针对危险因素如高血压、糖尿病、吸烟和肥胖采取措施是预防中风的重要方法。血小板参与血栓症和栓塞的形成, 这使抗血小板治疗成为重要的预防性策略。抗血小板药物可有效地防止缺血性中风的复发和其他血管缺血性疾病如心肌梗死和血管性死亡。在某些情况下, 抗凝剂可以有效地预防缺血性中风的复发。对于中重度颈动脉狭窄的患者, 颈动脉内膜切除术可以降低中风的风险。根据患者的情况选择适当的治疗方法是预防中风的关键。

**关键词:** 局部缺血性中风; 抗血小板治疗; 合并用药; 阿司匹林; 氯吡格雷; 双嘧达莫; 噻氯匹啶  
**中图分类号:** R972 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2005)01-0019-04

### 1 大脑局部缺血——一种动脉粥样样血栓形成的表现

据估计, 在美国每年有 75 000 例局部缺血性中风发生, 其中 80% 的中风是由于脑血管阻塞导致的局部缺血所引起的, 另外 20% 则是由出血所引发。动脉粥样样血栓形成是局部缺血性中风最常见的病因, 此外, 还存在多种潜在的病因。

短暂性缺血发作(TIA)与局部缺血性中风的临床表现是相似的, 但在症状快速消除和可能的由阴性脑显像所表现出的后期状况是不同的。TIA 特征的新定义是缺乏神经显像和临床证据的急性栓塞形成, 而持续的临床体征或不正常的影像表明栓塞形成(中风)已经发生了。新定义突出了快速进行早期治疗的重要性。目前, 已认识到 TIA 经常发生并且是中风和其他血管局部缺血性疾病的重要前兆。在 TIA 后 90 d 内发生中风的危险性为 10.5%。在这 90 d 内住院、再次发生 TIA、中风、心肌梗死和血管性死亡的危险性为 25%。因此, TIA 是一种非良性的事件, 受其影响的患者应当得到快速的评价和适当的长期治疗, 以防止血管疾病的发生。

与局部缺血相关的危险性: 动脉血栓形成性疾

病特别是大多数局部缺血性中风的过程通常会散布开来, 影响冠脉系统和外周动脉, 其结果是局部缺血性中风患者更容易产生血管栓塞性疾病, 并增大在其他血管床上发生局部缺血性疾病的危险性。中风是大脑疾病复发和心脏病发作的危险因素之一。在发生第一次局部缺血性中风 10 年内, 患者死于心血管疾病的可能性是死于局部缺血性中风复发的 2 倍。

### 2 血小板在缺血性中风中的作用

急性局部缺血性疾病通常是由于动脉粥样硬化性斑块的破裂和血栓形成而引起, 而不是因为血管狭窄。斑块的破裂和其下脂肪核心的暴露, 以及大量巨噬细胞和组织因子的存在, 导致血小板的快速粘附、激活和凝集。所产生的栓塞可能会阻塞血管或变得可以移动并在末端动脉形成血栓。这是局部缺血性中风的一种常见但并未受到重视的原因。

血小板是参与动脉血栓形成和血栓栓塞的重要物质。血小板通过多种途径粘附到动脉的损伤部位、被激活和聚集更多的血小板。包括 (1) 产生血栓烷(thromboxane) $A_2$ ; (2) 分泌二磷酸腺苷(ADP); (3) 凝血酶介导的过程。在局部缺血性中风中, 血小板的反应性增加。血小板聚集可以形成临床上起源