

[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¹, 卢曦² 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

于颈动脉的脑微栓子,它的形成可单独预示 TIA 和局部缺血性中风的发生。血小板活化也可以介导一种可引起随后血栓形成的炎症反应。

由于血小板在动脉血栓形成中起着关键作用,抗血小板药物因而可以有效地降低血栓阻塞的危险性。抗血小板药物可在血小板介导的血栓形成途径中的多个位点发生作用。阿司匹林不可逆地抑制环氧合酶,因而可以持续阻断血栓烷 A₂ 的合成和血小板的聚集。双嘧达莫可能通过抑制磷酸二酯酶活性来抑制血小板的粘附,它同时也影响血管反应性并可能介导一氧化氮的生成。噻吩并吡啶类药物噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel)可逆地并选择性地阻断 ADP 受体。几乎所有的血小板活性介质都通过血小板脱粒来引起内源性 ADP 的释放,这使得 ADP 受体拮抗作用成为抑制血小板的重要机制。

3 缺血性中风中的危险因素

在局部缺血性中风的多种可变危险因素中,高血压对于首次中风发作是最普遍和最重要的因素之一,也是导致中风复发及 TIA 后中风的一个独立的危险因素。血压与首次中风和中风复发之间表现出线性函数关系,平均动脉压升高 10 mmHg,中风的危险性增加 20%~30%。其他的危险因素包括吸烟、过度饮酒、肥胖、糖尿病、心房纤颤、颈动脉狭窄和 TIA 史。

4 缺血性中风的一级预防措施

可以通过改变生活方式、药物治疗和(或)如颈动脉内膜切除术等手术方法来防止局部缺血性中风的发生。药物如抗血小板药物、抗凝血剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)在中风一级预防中起着重要的作用。目前,还缺乏关于阿司匹林在中风一级预防中的临床证据,但已被证明在心肌梗死的一级预防中有效。

5 缺血性中风的二级预防:降低风险的治疗方法和抗血小板治疗的作用

对危险性因素如高血压、心房纤颤、颈动脉狭窄的治疗有益于预防中风的复发。针对有或无冠状动脉疾病(CAD)的患者的试验结果表明,他汀类和贝特类(fibrates)也可以降低脑梗塞和 TIA 的危险性。然而,通常需要进行 1~2 年的降脂治疗才会确证其

疗效。积极地降低胆固醇也会在短期内表现出效果,可以降低急性冠脉疾病之后一段时间(4 个月)发生中风的危险性。最近的美国国家胆固醇教育计划(NCEP)指南建议,颈动脉狭窄继发中风的患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平应低于 1 g·L⁻¹。最近,心脏保护研究协会提供的直接证据表明,用辛伐他汀降低胆固醇对心脑血管疾病的患者有确实的治疗作用。辛伐他汀可以在不影响出血性中风发生率的情况下使中风的发生率降低 25%。用阿托伐他汀针对曾经有中风或 TIA 发作但无已知的 CAD 的患者,积极降低胆固醇水平来预防中风的试验(SPARCL)正在进行中,将提供这一治疗对于中风二级预防的重要信息。

ACE 抑制剂的临床试验的证据表明,这些药物能够提供有效的中风二级预防的策略,而这一作用与抗高血压作用无关。在心脏预后预防评价试验(HOPE)中,9 272 名患有已确诊的动脉粥样硬化性血管疾病或糖尿病的高危患者参加了一项雷米普利(ramipril)空白对照研究试验,结果表明,雷米普利在适度降低血压的同时可以显著降低中风的危险性(32%)和致死性中风的危险性(61%)。类似的在培哚普利(perindopril)预防中风复发试验(PROGRESS)中,在 6 105 名血压正常和曾经有中风或 TIA 发作的高血压患者中评价培哚普利单用或联合使用吲达帕胺(indapamide)相对空白对照的作用,结果表明,中风的相对危险性降低了 28%。

5.1 抗血小板药物

在 TIA 发作或急性局部缺血性中风发生后,抗血小板药物在长期的对局部缺血性中风和血管疾病的二级预防中是很有效的。在对 287 项针对高危血管阻塞性疾病的患者的随机试验的回顾性分析中发现,抗血小板药物可以使致死或非致死性中风的危险性降低 30%。在有中风或 TIA 史的患者(n = 18 270)的亚组中,抗血小板治疗(平均 29 个月)与非致死性中风发生率的显著下降有关(8.3% vs 10.8%)。

5.1.1 阿司匹林 阿司匹林是一种有效的抗血小板药物,而且仍是抗血栓治疗的主要手段,它可使中风复发的相对危险性降低 28%。但阿司匹林对许多患者来说并不能预防中风的复发,阿司匹林拮抗可能有助于解释其在中风二级预防中的相对有限的作用。维持阿司匹林保护性作用的剂量范围为 75~1 500 mg·d⁻¹,剂量更大会增加胃肠道出血的危险

性。阿司匹林的反应性对于不同的患者个体会有不同。已知在阿司匹林与非甾体抗炎药之间存在相互作用。没有确实的证据表明在阿司匹林和环氧合酶-2抑制剂之间存在不良的相互作用。

5.1.2 氯吡格雷 氯吡格雷是一种强效的不可逆的ADP受体拮抗剂,其耐受性和安全性都优于噻氯匹定。氯吡格雷在中风的二级预防方面可能优于阿司匹林。在针对有缺血性疾病患者的氯吡格雷与阿司匹林对照试验(CAPRIE)中,19 185名心肌梗死、局部缺血性中风或外周动脉疾病(PAD)的患者参加了试验,结果发现氯吡格雷在预防主要的动脉血栓形成疾病中优于阿司匹林。这一优势对于曾经患有血栓形成疾病的患者更加明显。

5.1.3 氯吡格雷加阿司匹林 氯吡格雷与阿司匹林合用比单独使用阿司匹林可以使以心肌梗死、中风或心血管死亡为终点的相对危险性降低20%。在氯吡格雷降低在观察期间疾病的试验(CREDO)中,在接受经皮冠脉手术(PCI)的有冠状动脉疾病症状的患者中进行。与单独使用阿司匹林相比,氯吡格雷与阿司匹林合用,在12个月时,可使死亡、心肌梗死或中风总的相对危险性下降27%,中风的相对危险性下降25%。

氯吡格雷在不稳定心绞痛患者中预防局部缺血性疾病复发试验(CURE)和CREDO中,阿司匹林与氯吡格雷合用都与严重或轻微的出血性并发症的危险性增加有关,这主要与三种因素相关:阿司匹林的剂量、所使用的其他抗凝血剂和采用的侵入性疗法(invasive procedures)。无论是否服用氯吡格雷,服用阿司匹林的剂量超过 $200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,都会增加严重出血性疾病的危险性,尤其是对于静脉注射肝素和(或)进行侵入性疗法(如冠脉血管造影术、冠状动脉移植术)的患者。在CURE中,同时服用大剂量阿司匹林和氯吡格雷并采用侵入性疗法,会提早增加出血的危险性,而且许多出血都与侵入性疗法有关。有多项试验正在考察氯吡格雷与阿司匹林合用在中风二级预防中的作用,包括在高危患者中用氯吡格雷控制动脉血栓形成试验(MATCH)、轻微大脑皮层下中风的二级预防试验(SPS3),以及氯吡格雷治疗动脉血栓形成性高危患者和避免、稳定及控制局部缺血试验(CHARISMA)。

5.1.4 双嘧达莫加阿司匹林 在6 600名伴有中风或TIA的患者参与的二级欧洲预防中风试验(ESPS-2)中,阿司匹林和缓释的双嘧达莫(dipyri-

damole)合用与低剂量的阿司匹林或缓释的双嘧达莫单一治疗相比,可明显降低中风的复发。重要的是,合并用药的疗法明显比单独使用抗血小板药物在降低中风复发方面更加有效(相对阿司匹林危险性降低了23%)。然而,在总体上以中风或死亡为终点时,合并用药与单独使用阿司匹林没有显著性差异。有些患者还因双嘧达莫的一些不良反应如头痛和胃肠道紊乱而无法耐受。有多项研究正在评价双嘧达莫/阿司匹林合用在预防中风方面的作用,包括欧洲/澳洲在可逆性局部缺血性试验中的中风预防(ESPRIT)和有效中风二级预防的预防性疗法试验(PROFESS)将分别比较双嘧达莫/阿司匹林合用与单独使用阿司匹林及阿司匹林/氯吡格雷合用在临床中的应用。

5.1.5 噻氯匹定 以往的研究表明,噻吩并吡啶类药物噻氯匹定可有效预防中风。最近一项针对非裔美国人以小血管中风为主的人群的试验并未发现噻氯匹定在预防中风复发方面优于阿司匹林。由于噻氯匹定治疗会伴随潜在的严重中性粒细胞减少或其他如血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等出血性疾病发生的危险性,因此需要在头3个月的治疗中,对出血进行系统的监测。另外,噻氯匹定还造成经常性的胃肠道紊乱(腹泻)和皮疹。噻氯匹定因而通常用于阿司匹林无效或对氯吡格雷或其他药物无法耐受的患者。

5.2 长期抗血小板治疗的安全性

阿司匹林用于抗血小板治疗有其自身的危险性,使出血性中风的危险性增加0.12%。比较阿司匹林与对照组对有高危血管阻塞疾病患者治疗的一项随机试验的回顾性分析表明,阿司匹林每日剂量小于325 mg主要增加了颅内出血的危险性。对近期抗血小板治疗的更多和更广泛的回顾性分析提示,出血性中风的危险性与阿司匹林的剂量存在相关性。阿司匹林治疗同样产生实际的与剂量相关的胃肠道出血的危险性,其发生率从低剂量($< 100\text{ mg}$)的1.1%上升到高剂量($> 325\text{ mg}$)的2.5%。在一项长期的随机安慰剂对照试验中,对阿司匹林与安慰剂或无治疗组的试验进行回顾性分析,结果显示,胃肠道出血的发生率低剂量组($< 163\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)为2.3%,对照组则为1.45%,阿司匹林与非甾体抗炎药合用会显著增加这种危险性。

噻吩并吡啶类抗血小板药物的颅内出血的安全

性范围与低剂量(< 100 mg)阿司匹林相当 ,而胃肠道出血的范围则优于标准剂量(100 ~ 325 mg)的阿司匹林。低剂量阿司匹林与氯吡格雷合用在预防中风中的安全性已被确证。在 CURE 和 CREDO 中均未发现这一疗法会使有急性冠脉症状的患者发生额外的出血性中风。噻氯匹定和氯吡格雷都与 TTP 的发生率上升有关。

7 结语

对那些可缓解的危险因素的识别和积极治疗是中风二级预防的关键因素。抗血小板治疗被推荐用

于中风的二级预防。中风患者处于在其他血管床上发生局部缺血性疾病的危险之中 ,抗血小板治疗在这一领域中提供了额外的保护。阿司匹林作为应用范围最广的抗血小板药物 ,价廉而且通常容易耐受。然而 ,对那些高危患者和对阿司匹林治疗无效的患者 ,需要改用其他的抗血小板药物如氯吡格雷或采用抗血小板药物合并治疗的方法。对阿司匹林与氯吡格雷合用在中风的二级预防的有效性和安全性目前仍在评价中。中风二级预防的方法包括生活方式的改变、消除危险因素和药物治疗 ,且应当在住院之前就开始 ,并且在门诊患者这一层面继续进行。

与阿尔茨海默病密切相关的 α - β -和 γ -分泌酶的研究进展

马 波综述 张建军审校

(中国医学科学院/中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

摘要 :阿尔茨海默病(AD)是一种进行性的脑内神经元退变性疾病。 β 淀粉样蛋白($A\beta$)学说认为 , $A\beta$ 凝集和聚积是 AD 病理发生、发展的起始因素 ,而其他的病理改变如脑内神经纤维缠结、神经元的功能紊乱和丢失等 ,均被认为是由于 $A\beta$ 的解离与凝聚、清除与产生的失衡所引发的。目前认为 , β -和 γ -分泌酶抑制剂是最合理和有效的 AD 治疗药物。此外 α -分泌酶激动剂也可减少 $A\beta$ 的产生。近年来 ,人们对于分泌酶的认识取得了新的进展 ,本文重点对这方面进行综述。

关键词 :阿尔茨海默病 ; β 淀粉样蛋白学说 ;分泌酶 ;早老素

中图分类号 :R974.1+6 文献标识码 :A 文章编号 :1001-0971(2005)01-0022-05

1 $A\beta$ 级联假说

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease ,AD)是一种进行性的脑内神经元退变性疾病 ,包括家族性 AD 和散发性 AD。在临床上主要表现为进行性的记忆减退和认知障碍 ,病理上主要表现为脑内神经纤维缠结(neurofibrillary tangle ,NFT)和老年斑(senile plaque)的联合发生。NFT 是由微管相关蛋白 tau 的过度磷酸化和糖基化形式在细胞内凝聚产生的 ,而在细胞外聚积的老年斑主要由包含 40 ~ 42 个氨基酸的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein , $A\beta$)组成。

对于 AD 病人来说 ,在脑内大部分的 $A\beta$ 聚积于老年斑和皮层血管处。虽然多种蛋白和老年斑的形成有关 ,但是其中的主要蛋白成分为分子量约 4 ku 的 $A\beta$ 。目前 ,日臻完善的 $A\beta$ 学说认为 , $A\beta$ 凝集和聚积是 AD 病理发生、发展级联反应的起始因素 ,而其他的病理改变如 NFT、神经元的功能紊乱和丢失

等 ,均被认为是由于 $A\beta$ 的解离与凝聚、清除与产生的失衡所引发的。 $A\beta$ 是由 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein ,APP)经内源性蛋白水解产生的 β -和 γ -分泌酶(secretase)先后参与了这一连续的酶切过程。在 APP 的淀粉样酶切过程中 , β -分泌酶首先在 $A\beta$ 结构域的 N 端进行裂解 ,释放了较长的可溶性 APP 片段(soluble APP- β ,sAPP- β) ,而 C 端的片段(C-terminal fragment ,CTF)仍然与膜结合 ,随后 γ -分泌酶裂解 CTF- β ,产生了一系列长短不等的 $A\beta$ (39 ~ 43 个氨基酸)和 CTF- γ ,其中有病理意义的是 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 。尽管两者只相差两个氨基酸残基 ,脑内 $A\beta_{40}$ 水平也远远高于 $A\beta_{42}$,但是研究认为 , $A\beta_{42}$ 不但凝集比 $A\beta_{40}$ 快得多 ,而且触发后者的凝集 ,是老年斑的主要成分。另外 ,在 APP 的非淀粉样酶切途径中 α -分泌酶在 $A\beta$ 结构域之内水解 APP ,阻断了完整的 $A\beta$ 生成。释放出的胞外 sAPP- α 还具有神经保护作用(图 1)。