

[13] Ehrenberg B. Importance of sleep restoration in comorbid disease: effect of anticonvulsants [J]. *Neurology*, 2000, 54 (Suppl 1): 33 - 37.

[14] Garcia B D, Larrosa O, DeLa L Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study [J]. *Neurology*, 2002, 59: 1573 - 1579.

[15] Davis B J, Rajput A, Rajput M L. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome [J]. *Eur Neurol*, 2000, 43: 70 - 75.

[16] Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome [J]. *J Sleep Res*, 2005, 14 (1): 43 - 47.

缺血性脑卒中的药物治疗进展

岑俊红¹, 孙 云²

(山东省胜利油田胜北医院 1. 药剂科; 2. 内二科, 东营 257064)

[摘要] 缺血性脑卒中的治疗目标是恢复缺血脑组织的供血供氧, 促进神经功能的恢复。治疗急性缺血性脑卒中的药物包括溶栓药、抗凝药、抗血小板聚集药、氧自由基清除药和神经保护药等, 此外还包括新近发现的炎症反应抑制药及基因治疗等。

[关键词] 脑卒中, 缺血性; 药物治疗

[中图分类号] R973.2; R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2006)02-0128-02

脑卒中是目前致死、致残率极高的一种疾病。随着人口老龄化, 脑卒中发病率呈上升趋势^[1], 其中缺血性脑卒中约占 80%。该病的治疗目标是恢复缺血脑组织的供血供氧, 促进神经功能的恢复。治疗急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的药物包括溶栓药、抗凝药、抗血小板聚集药、氧自由基清除药和神经保护药等, 此外还包括新近发现的炎症反应抑制药及基因治疗等。笔者在本文中就对 AIS 的药物治疗进展作一综述。

1 溶栓药

溶栓药的作用在于溶解已形成的血栓, 使闭塞动脉再通, 也可降低血浆凝血因子 I 含量进而降低血黏度, 增加缺血区域的血流量。但所有的溶栓药即使在发病后 3~6 h 内应用仍有引起出血性病变的危险。目前主要的溶栓药有组织型纤溶酶原激活药 (t-PA)、链激酶 (strepto-kinase, SK) 和尿激酶 (urokinase, UK) 等。

1.1 t-PA t-PA 是一种丝氨酸蛋白酶, 为内源性溶栓药, 在内皮细胞中产生。其作用机制与 SK 和 UK 相似, 是将纤溶酶原转变成纤溶酶, 使纤维蛋白裂解, 从而达到溶栓的目的。该药对血液循环系统中纤溶酶原的激活作用比 SK 弱, 因此引起出血并发症的危险性相对较小。溶栓的治疗时间一般在缺血性脑卒中发病后 3~6 h 内, 治疗越早疗效越好。rt-PA 是重组组织型纤溶酶原激活药, 溶栓作用局限于血栓形成部位, 特异性更强。美国 NINDS 研究组曾对 624 例发病时间 < 3 h 的缺血性脑卒中患者静脉注射 rt-PA (0.9 mg · kg⁻¹, 1 h 内注射完成), 随后观察早期 (24 h) 反应和远期 (3 个月) 疗效。结果发现 rt-PA 早期及远期疗效均显著优于对照组 (两组有效率分别为 39% 和 26%, 病死和致残率分别为 61% 和 74%), 但 36 h 内颅内出血

率 (6.4%) 明显高于对照组 (0.6%)^[2]。Hacke 等^[3]报道欧洲脑卒中溶栓研究 (ECASS) 一项多中心、随机、双盲的安慰药对照试验, 对 620 例有中、重度神经功能缺损, CT 检查无早期梗死体征的患者, 3~6 h 内静脉注射 rt-PA (1.1 mg · kg⁻¹, 1 h 内注射完成), 3 个月后总结疗效, 发现 rt-PA 比安慰药有更好的疗效 (rt-PA 组与安慰药组的有效率分别为 41% 和 29%, 病死和致残率分别为 59% 和 71%), 但 rt-PA 组的颅内出血率 (19%) 明显高于对照组 (7%)。故 rt-PA 不宜推荐用于未经选择的 AIS 患者。两项报告结果不同的原因为开始治疗的时间和用量都不同。目前认为, rt-PA 用量应 < 0.85 mg · kg⁻¹, 最大用量为 0.90 mg · kg⁻¹^[4]。

1.2 SK 由于欧洲、意大利和澳大利亚等国科学家进行的 3 组大样本溶栓研究结果不良^[5-7], 目前不再推荐 SK 用于 AIS 的治疗。

1.3 UK 目前通过重组 DNA 技术可以获得重组 UK 前体 (rpro-UK), rpro-UK 比 UK 具有更强的纤维蛋白选择性。Delzoppo 等^[8]选择发病 6 h 内大脑中动脉闭塞致卒中患者 40 例, 给予 rpro-UK 6 mg, 治疗组再通率 58%, 对照组再通率 14%。目前 UK 多用于动脉内溶栓治疗。

2 抗凝血药

抗凝药的作用在于阻止栓子的进一步扩大, 并减少继发的进行性神经功能损害, 预防卒中复发。低分子肝素是肝素的降解产物, 有较长的半衰期, 抗栓作用更强, 引起出血的危险性较低。目前应用肝素、肝素类似药和口服抗凝药治疗 AIS 仍有争议。9 个随机试验 (入选患者 1 214 例) 结果表明, 抗凝药并不能明显降低病死率或致残率, 也不能降低卒中再发率, 而导致致死性颅内出血的危险性反而增加^[9]。11 个关于低分子肝素类药物 (LMWHs) 对 AIS 安全性和有效性的研究 (入选患者 3 048 例) 表明, LMWHs 可减少 AIS 患者静脉血栓性栓塞, 但可增加颅内出血的危险性, 降低病死率或致残率作用不明显。故

[收稿日期] 2005-06-27 **[修回日期]** 2005-07-30

[作者简介] 岑俊红 (1973 -), 女, 侗族, 贵州剑河人, 药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: slzjdemonqin@sina.com。

认为 LMWHs 不应常规用于 AIS 患者的治疗^[10]。近年研究表明,抗凝药应选择性用于早期再发缺血事件的高危患者,即有房颤或急性心肌梗死的患者^[11]。

3 抗血小板聚集药

患者发生 AIS 时血小板被激活,抗血小板聚集治疗可降低早期再发缺血性脑卒中的危险,可能会降低病死率并延长患者生存期。阿司匹林作为预防卒中的主要抗血小板聚集药物已经沿用了 30 a,其作用机制主要是对环氧化酶(TXA)不可逆地乙酰化,使血小板环氧化酶活性受到抑制,降低 TXA₂ 的生成,抑制血小板聚集。急性脑卒中患者一经确诊,即应将阿司匹林作为首选药物,起始剂量 150 ~ 300 mg · d⁻¹,持续至二期预防治疗;二期预防需长期服用阿司匹林 75 ~ 300 mg · d⁻¹^[12]。阿司匹林主要引起胃肠道不良反应,少数患者由于血小板功能受到抑制和出血时间延长,导致颅内或胃肠道出血。近 10 a 来,许多新的抗血小板聚集药已通过临床试验,如噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药(如 abciximab)及阿司匹林与双嘧达莫合用。

4 氧自由基清除药

在 AIS 的发病和治疗过程中,氧自由基可因机体氧化防御机制不全而损伤脑细胞,超氧化物、过氧化氢和羟基基团的形成可引起类脂膜过氧化损害及 DNA 损伤。目前已明确的氧自由基清除药有超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、维生素 E、谷胱甘肽、铁螯合剂等^[13]。

5 神经保护药

AIS 时,突触前谷氨酸(Glu)大量释放,激活 2-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体过度兴奋介导的神经细胞急性渗透性肿胀,激活 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体过度兴奋介导的神经细胞迟发性损害,并激活一氧化氮合酶(NOS)途径,导致 Na⁺、Ca²⁺ 内流,神经元反复除极,ATP 耗竭,Na⁺-K⁺ 泵功能丧失,Ca²⁺ 超载,过量 NO、氧自由基生成,细胞内水肿、酸中毒及凋亡基因激活,黏附分子和细胞因子异常表达,另有白细胞参与缺血-再灌注损伤诱发的炎性反应过程。这一系列级联反应形成的瀑布效应加重了神经细胞的损伤。神经保护的主要目标就是通过干预这一瀑布反应的各个环节来挽救缺血半暗带的神经细胞。主要治疗药物有钙通道阻滞药、谷氨酸拮抗药、谷氨酸释放抑制药、γ-氨基丁酸(GABA)受体激动药、NMDA 受体拮抗药和氮氧化物相关毒性调节药等^[13]。

6 炎症反应抑制药

炎症反应与白细胞浸润和巨噬细胞激活,加重了脑缺血的病理损伤。在局灶性脑缺血-再灌注过程中,一些炎症因子,如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)等过度表达,激活血管内皮细胞,增加炎症活性;白细胞聚集并黏附,释放黏附分子及毒性代谢产物,促进梗死灶的形成。动物卒中模型研究表明,抗 ICAM-1 单抗、细胞因子受体拮抗药、抗细胞因子单抗等可减轻中性粒细胞浸润,抑制细胞因子和黏附分子的表达,阻断相关受体,对脑缺血有益^[14]。在国外,治疗卒中的药物如阿司匹林、IL-1 拮抗药、他汀类药物、作用于 RAAS 系统的药物至少有部分是通过抑制炎症反应来发挥作用的^[15]。

7 基因治疗

近年研究提示,卒中发生后基因转染可以在脑组织和脑血管中产生功能性蛋白质,可降低脑缺血的发展^[16];若将基因药物直接注入颅内,可提高治疗药物浓度,这将是今后研究的热点。

[参考文献]

- [1] Hachinski V. Stroke; the next 30 year[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 1 - 5.
- [2] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581 - 1587.
- [3] Hacke W, Kaste M, Fleschi C, et al. Europe cooperative acute stroke study[J]. *JAMA*, 1995, 274: 1017 - 1023.
- [4] Fisher M. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 1998, 277: 1298 - 1301.
- [5] The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 145 - 150.
- [6] Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke[J]. *Lancet*, 1995, 346: 1509 - 1514.
- [7] Donnan G A, Davis S M, Chambers B R, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration[J]. *JAMA*, 1996, 276: 961 - 966.
- [8] Delzoppo G J, Higashida R T, Fulan A J, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 4 - 6.
- [9] Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 28: 248 - 250.
- [10] Bath P M, Iddenden R, Bath F J. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1770 - 1771.
- [11] Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1927 - 1929.
- [12] Castillo J, Leira R, Moro M A, et al. Neuroprotective effects of aspirin in patients with acute cerebral infarction[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 339: 248 - 249.
- [13] Wahlgren N G. Pharmacological treatment of acute stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7(Suppl 13): 24 - 30.
- [14] Govoni S, Masoero E, Favalli L, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor SC58236 is neuroprotective in an in vivo model of focal ischemia in the rat[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 303(2): 91 - 93.
- [15] Emsley H C, Yynell P J. Inflammation and infection in clinical stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(12): 1399 - 1419.
- [16] Gunneth C A, Heistad D D. The future of gene therapy for stroke[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3(1): 36 - 37.