

保护线粒体功能^[3,4]。

四、小结

吲哒帕胺和维拉帕米均具有复杂的心肌保护机制,有待进一步研究。清除氧自由基作用是它们的主要心肌保护机制之一。

参考文献

- [1] Campbell D B. Cardio vascular protective properties of indapamide. *Am J Cardiol*, 1990;65: 11H~27H
- [2] Campbell C A. Effect of verapamil on infarct size in dogs subjected to coronary artery occlusion with transient reperfusion. *Journal Am Coll cardiol*, 1986;8(5):1169~74
- [3] Robert L K. Effects of intracoronary verapamil administration in a sheep model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation Res*, 1988;62: 1138~46
- [4] Wolfe C L, Donnelly T J, Sievers R, et al. Myocardial protection with verapamil during ischemia and reperfusion: dissociation between myocardial salvage and the degree of ATP depletion during ischemia. *Cardiovascular Res*, 1991;25(2): 101~9
- [5] 王一镗,张寄南,刘中民等. 钙通道阻滞剂异搏停对心肌保护作用的实验研究. *中华胸心外科杂志*, 1987;3(2):111
- [6] 刘季春,陈朋. 维拉帕米、辅酶 Q10 对离体大鼠心脏的保护作用. *中国循环*, 1991;6(5):394
- [7] Foman M B, Vimani R, Puett D W. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation*, 1990;81(3)(suppl IV):69~78
- [8] Ferrari R. Myocardial damage during ischemia and reperfusion. *Eur Heart J*, 1993;14(suppl G):25~30
- [9] Mouhieddine S, Tresallet N, Boucher F, et al. Ultrastructural basis of the free radical scavenging effect of indapamide in experimental myocardial ischemia and reperfusion. *J Cardiovascular Pharmacol*, 1993;22(suppl 6):S47~S52
- [10] Ambrosio G, Villari B, Chiariello M. Calcium antagonists and experimental myocardial ischemia reperfusion injury. *J Cardiovascular pharmacol*, 1992;20(suppl 7):S26~S29
- [11] Yes ES, Price DC, Aherne T, et al. Intracoronary platelet aggregation: pattern of deposition after ischemia. cardioplegia and reperfusion. *J Surg Res*, 1986;40(5):499~503
- [12] Lebrillant E, Roulet M J, Robert R, et al. Study of antiatherogenic properties of Indapamide in a pharmacologic model. *J Cardiovascular Pharmacol*, 1993;22(suppl 6):S53~S56

急性缺血性卒中的药物治疗进展

孙 鹏

(第二军医大学药理学本科九五级 200433)

急性缺血性卒中已成为人类的第三死因,因而对其防治受到国内外普遍重视。近年来对局部脑缺血损伤的病理生理进行了深入探讨,对缺血性卒中的研究取得了显著的进展。目前已形成了三个治疗目标,包括动脉再通、抑制炎症过程、以及神经保护药物治疗。本文在综合考虑药物作用的基础上,对近年来有关急性缺血性卒中的药物治疗进展作一综述。

一、溶栓、抗凝血及抗血小板药

已有证据表明^[1]局部脑缺血病人,症状发作的 8~24h,大约 80~90%是由于血栓栓塞的形成,因而对急性缺血性卒中应用溶栓、抗凝血以及抗血小板药是合理的。

(一)溶栓药

溶栓药是内源性或外源性纤溶酶原激活剂(PAs)。PAs 已经用于急性缺血性卒中的治疗, Kummer 和 Hacke^[2]在用 100mg 重组纤溶酶原激活剂(rt-PA)做急性栓塞性卒中的实验证实, PAs 能恢复缺血阻塞区的脑血流循环。纤维溶解可用 PAs、尿激酶(u-PA)、单链尿激酶(scu-PA)和其它外源性纤溶酶,包括链激酶(SK)、茴香酰化溶酶原链激酶复合物(APSAC)、葡激酶(STK)和蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂(Bat-PA)等。根据 NINDS rt-PA 卒中研究组报道^[3],把脑缺血病人随机分为 rt-PA 及安慰剂两组,若均在症状发生的 3h 内进入医院, rt-PA 组神经功能明显改

善,但死亡率没有明显的变化。

(二)抗凝血药

Kay 等报道^[4],在急性缺血开始 48h 内,皮下注射小分子量肝素(LMWH),发现其在 6 个月内死亡率明显降低,阿司匹林的用药结果表明,梗塞发生后及时用药可使 4 周内死亡率和复发率降低。国际梗塞试验(IST)在多因素评价实验中,比较阿司匹林和肝素 48h 内给药的作用,观察到小剂量肝素给药临床效果较好;同时表明小剂量肝素皮下用药,5000IU,2 次/日,使死亡率降低 $12 \pm 6/1000$,与阿司匹林的临床疗效相当。

(三)抗血小板药

急性发作时的缺血区微血管和慢性粥样化的颅外颈动脉狭窄处都发现血小板的激活,现已用阿司匹林、噻氯匹定和 clopidogrel 治疗短暂性脑缺血发作。资料表明,用抗血小板药治疗非致死性卒中发病率降低 25%^[5]。近来国际 AST 和中国 CAST 试验,在检查症状发生 48h 内阿司匹林的用药结果时指出,梗塞发生后及时用药可使 4 周内死亡率和复发率降低到 10/1000。

二、免疫和炎性抑制剂

(一)粘附分子拮抗剂

粘附分子抑制剂能调节细胞炎性,减轻阻塞程度。PMN 白细胞中整合素 $\alpha\beta_2$ 在脑部微血管中的作用,通过在可逆性中脑动脉(MCA)阻塞的实验条件下,用抗人类单克隆抗体 IB4 注射梗塞区的实验证实。Kogure 和他的同事报道^[6]在中度阻塞的大鼠模型 24h 内重灌注的条件下,使用 CD18、CD11 α 、ICAM-1 的单克隆抗体,或使用白细胞 CD11 β 单克隆抗体均能减轻脑损伤程度。在一个保护性随机双盲的 III 期研究中,症状起始 6h 内使用鼠源性 ICAM-1 的单克隆抗体,进行其栓塞疗效的估测,结果尚未公布(该试验是在没有进行重灌注的条件下进行的)。

(二)细胞因子拮抗剂^[7]

细胞因子与缺血所致炎性的病理生理机

制有关,其中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 以及 MCP-1,都已证实与脑缺血相关。抑制细胞因子的作用有利于降低缺血区脑损伤。脑血管内灌注 IL-1 受体单抗阻断 IL-1 的功能,明显降低大鼠的局灶脑缺血的损伤面积。但目前尚未用于急性脑缺血的临床治疗。

(三)补体阻断剂

脑缺血过程中炎症反应发生后,引起补体激活,导致脑损伤的加重,阻断补体的放大作用可能对脑缺血产生治疗作用。Kazorowski^[8]等发现可溶性人类重组 C1 受体在实验性的脑外伤模型上,同时抑制补体激活的经典途径和旁路途径。用可溶性补体受体-1 治疗使外伤后 PMN 白细胞活性降低。

(四)免疫调节剂

免疫抑制药 tacrolimus(FK-506)能与免疫原 FKBP12 结合,降低大脑皮质损伤的 MAO:O(单胺氧化酶:氧)值,其结合物还能调节钙通道的活性,抑制白细胞上过氧化物的生成,环孢霉素的功能与其相似,能减轻沙土鼠缺血引起的脑水肿。另外,氯喹和秋水仙素合用能抑制小胶质神经细胞的分泌和吞噬功能,对脊髓阻塞的小鼠有神经保护作用。蛋白合成抑制剂亚胺环己酮对脑缺血损伤有神经保护作用。以上药物都未用于临床。

三、自由基清除剂

在急性缺血缺氧过程中可产生自由基,自由基在脑缺血中的细胞毒作用已被证实。自由基清除剂和抗氧化剂,包括 α -生育酚、SOD 和 tirilazad 在动物模型和体外试验中都表明有疗效,使梗塞区面积明显减少。^[7] PEG-SOD 是长半衰期的 SOD,在脑损伤病人临床治疗中产生了持续的疗效,接受 PGE-SOD 治疗 3 个月内 44% 的病人情况得到改善。21-氨基类固醇类, tirilazad, 对蛛网膜下腔出血(SAH)病人疗效较好, tirilazad 在欧洲已批准使用。

四、神经保护药物

(一)钙通道阻断剂

尼莫地平近年来已广泛用于急性缺血性卒中的治疗。统计表明在急性缺血性卒中的治疗中,尽早使用尼莫地平是提高疗效的关键,症状发生后 12h 内给药能更好的发挥疗效。

(二)NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)和 AMPA/KA(氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸/海人藻酸)拮抗剂

现已对竞争性和非竞争性 NMPA 拮抗剂进行 I 期安全性试验,并将进入大规模临床阶段,以检验其安全性和有效性。结果表明非竞争性 NMDA 拮抗剂 Aptiganel (CNS-1102),安全性可接受;Dextrorphan 高剂量时产生了症状性低血压和严重不良反应,如深昏迷、窒息,且发生率较高;竞争性的 NMPA 拮抗剂 selfotel (CGS-19755),低剂量时耐受性较好,但在 2 个相同的 III 期研究中因成功率低没能深入进行;FPL-15896AR, ACEA-1021, 1-氨基环丙酸 (ACPC) 都在脑缺血中证实有神经保护作用。GV-150526A, AMPA/KA 通道拮抗剂,如 NNC-079202, GYKZ52466 和 YM-90K 能明显减少动物模型脑梗塞面积。AMPA/KA 拮抗剂 LY-293558 在动物模型中有神经保护作用,但也有神经毒作用。AMPA/KA 拮抗剂单独使用或与钙拮抗剂联合应用具有细胞保护作用,可能成为急性缺血性卒中的有效治疗方案。

(三)谷氨酸释放抑制剂

BW-619C89 是 Na 通道阻断剂^[9],其神经保护作用主要是抑制突触前膜谷氨酸的释放,用于缺血早期治疗可使治疗有效期延至 6h。R-87926 通过抑制细胞内谷氨酸的活性增加使梗塞区周围神经元兴奋性正常化,并能抑制 NO 介导的神经毒作用。在一个多中心的双盲安慰剂对照的 232 例病人的 II 期实验中,证实 R-87926 的安全性,并得到一条 U 型剂量依赖性死亡曲线。欧洲和北美正对其进行 III 期研究。

(四) γ -氨基丁酸(GABA)激动剂

GABA 受体激动剂氨甲异噁唑醇 (Muscimol) 在缺血模型上产生神经保护作用。另报道^[10] 在小鼠缺血模型上,氨甲异噁唑醇与 MK801 联合应用产生了协同作用。氯甲噁唑 (chlormethiazole) 在脑缺血模型上产生神经保护作用,正在进行一个用氯甲噁唑治疗 1360 例病人的随机安慰剂对照的试验。

(五)腺苷

腺苷作用于突触前膜的腺苷受体,通过抑制兴奋性氨基酸的释放,从而减少 Ca^{2+} 内流。四种腺苷受体亚型已被克隆并被定义为 G 蛋白偶联受体家族,分别是 A1、A2a、A2b、A3,受体亚型激活后的神经生理作用目前已清楚。据报道腺苷受体的激活剂,acadesine 和 GP-668,在脑缺血的动物模型上具有保护作用。

(六)纳洛酮

脑缺血的动物实验表明,当给予高剂量的阿片受体拮抗剂纳洛酮时能抑制 Ca^{2+} 跨膜内流,并具有抗氧化作用,抑制脂质过氧化,增加脑血流量,但其在急性缺血卒中的作用机制尚不明确。

(七)胞磷胆碱

胆碱和胞苷系统产生的卵磷脂能促进细胞膜的修复。胞磷胆碱在脑缺血治疗中的作用机制尚不清楚,然而临床试验已证实了它的安全性和有效性,不良反应也较低。欧洲和日本已把胞磷胆碱用于临床治疗,美国关于胞磷胆碱的研究正处在 II 期阶段。

(八)其它神经保护药

巴比妥类能降低细胞代谢,减少缺血脑组织损伤。神经节苷脂 Siagoside 具有保护性神经营养作用。5-HT 受体拮抗剂可能减轻动物模型脑缺血损伤。神经营养因子,如碱性成纤维生长因子 (bFGF) 和转化生长因子 (TGF- β) 等可用于脑栓塞的后期治疗。这些药物的疗效尚待于临床资料证实。

五、一氧化氮(NO)

关于 NO 的体内产生过程和作用机制近

年来有很多报道。NO 主要在一氧化氮合成酶(NOS)作用下由 L-精氨酸产生,NO 在脑缺血和缺血再灌注中同时具有神经保护作用 and 神经毒作用,其作用机制尚未统一。目前 NOS 抑制剂主要有 Nw-硝基-L-精氨酸-Nw-甲基-L-精氨酸、N-硝基-L-精氨酸以及螯合 NO 的血红蛋白。实验表明小剂量特异性 NOS 抑制剂能减轻脑损伤,而大剂量非特异性 NOS 抑制剂加重脑损伤。

除上述药物外,右旋糖酐或白蛋白的血液稀释疗法,在梗塞后几天内应用有一定疗效。采用药物降温法,如用 MK801 可使脑缺血的动物脑部降温,对脑组织具有保护作用,作用机制可能是降低组织的糖和能量代谢,抑制细胞炎症反应和细胞因子的释放。

目前急性缺血性卒中的治疗目标在于恢复缺血区的血循环和抑制缺血损伤的加重。三种治疗方案中,PAAs 治疗脑缺血关键在于治疗的及时,出血是其主要的不良反应。抗炎性治疗方案目前处在动物模型阶段,ICAM-1 拮抗剂的保护性随机临床治疗结果尚未公布,期待能用于临床的药物的发现。神经保护药物的治疗重要的是组织抢救的时程问题。药物降温法能延长急性缺血性卒中的治疗时间。钙通道阻断剂和 EAA 释放抑制剂在实验中被证实有效。另外,一种或几种抗血栓或神经保护性治疗的联合使用,可能成为急性缺血中卒中的有效治疗方案。

致谢:感谢第二军医大学药学院药理教研室芮耀斌教授的悉心指导。

参考文献

- [1] Zoppo GJ. Thrombolytic therapy in the Treatment of Stroke. *Drugs*, 1997; 54 (suppl). 3:90
- [2] Von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery. *Stroke*. 1992; 23:646
- [3] National Institute Of Neurological Disorders And Stroke. rt-PA Stroke study Group Tissue Plasminogen activator for acute ischemic Stroke. *New Engl J of Medicine*. 1995;333:1581
- [4] Kay R, Wong KA, Yu YL, et al. Low-molecular weight heparin in the treatment of acute ischemic stroke. *New Engl Med J* 1995;333:158
- [5] Antiplatelet trialist's collaboration collaborative overview of randomise trial of antiplatelet therapy. *British Medical J* 1994; 308:81
- [6] Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, et al. Role of cell adhesion molecules in brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in the rat *Brain Research*. 1994; 656:344
- [7] Gregory J. del Zoppo, Simone Wagner and Masafumi tagaya trend and future development in the pharmacological treatment of acute ischemic stroke. *Drugs* 1997; Jul 54(1):9
- [8] Kaczorowski SL, Schiding JK, Toth CA, et al. Effect of soluble complement receptor - 1 on neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995;15:860
- [9] Lyden PD, Lonzo L. Combination therapy protects ischemic brain in rat; a glutamate antagonist plus a gamma-aminobutyric acid agonist. *Stroke* 1994;25:189
- [10] Huang Z, Huang PL, Ma J, et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:981

姜胃安对大鼠慢性萎缩性胃炎的预防和治疗作用

陈思锋 姜远英* 张凤斋** 朱铨英 钟纪根 张金山

(第二军医大学基础部 上海 200433)

摘要 采用综合法复制 SD 大鼠慢性萎缩性胃炎实验模型,观察口服姜胃安对慢性萎缩性胃炎的预防和治疗作用,并与养胃冲剂进行比较,结果表明,姜胃安(相当于推荐人用量的 3 至 30 倍)对慢性萎缩性胃炎有良好的预防和治疗作用,能明显改善胃的运动、分泌和屏障功能,在一定剂量范围内(相当于推荐人用量的 3 至 9 倍)呈正量效关系。

* 第二军医大学药学院

** 大连海军 406 医院