

新  
展

2003

神经病学

新进展

NEW

PROGRESS

主编 贾建平



人民卫生出版社

2003

神经病学 **新** 进展

主 编 贾建平

编者 (按汉语拼音字母顺序先后为序)

毕桂南 陈 彪 陈生弟 楚 兰 胡林森  
贾健民 贾建平 罗本燕 罗祖明 马 欣  
蒲传强 宿英英 孙长凯 唐北沙 谭 兰  
王得新 王默力 王学峰 王荫华 王玉平  
吴 江 肖 波 袁 云 于华峰 张 成  
张 津 张苏明 张 通 张 愚 赵永波  
曾进胜 周卫东

学术秘书: 徐 敏 张 倩

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

2003 神经病学新进展 / 贾建平主编 . —北京:  
人民卫生出版社, 2003.

ISBN 7-117-05503-0

I . 2... II . 贾... III . 神经病学—进展  
IV . R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 038470 号

---

### 2003 神经病学新进展

---

主 编: 贾建平

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/32 印张: 24.25

字 数: 586 千字

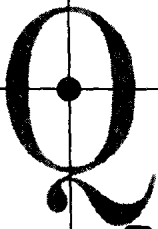
版 次: 2003 年 6 月第 1 版 2003 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05503-0/R·5504

定 价: 47.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



# 前言

神经病学在近十几年来取得了很大的进步，主要原因在于现代科技的带动。一方面由于分子生物学、分子病理学和生物化学的飞速发展，神经遗传学、神经免疫学和神经生理学等基础学科从理论到实践发生了巨大的变化，促进了神经病学这门应用科学的发展。另一方面由于相应的辅助检查和实验室技术的不断更新，诸如神经影像中的超声、CT和螺旋CT、磁共振、血管造影，神经电生理中的诱发电位、脑电图和肌电图，神经病理中新的切片和染色技术，神经心理中各种新的量表的运用，以及实验室新的分子和基因检查技术等，使神经科疾病的诊断水平和认识水平有了质的飞跃。

神经科学的进步带来了理论和观念的变化。许多神经科疾病的病因、发病机制、病理生理、诊断、治疗及预防，受到重新的审视。面对这些新的情况，临床神经科医师迫切要求能有机会较为全面地了解这些神经科学进展，以跟上现代医学的步伐。这些新知识、新成就中有许多见于国外文献报道或专著，由于条件所限，或由于时间所限，难以得到诸多同道充分的了解。《神经病学新进展》正是基于这一情况，以满足读者的要求、推广新知识和新技术、普及新观念的目的而编写的。

本书有三个特点：一是观点新。全书本着“新进展”来编

写，其内容、题目均由编者综合近十几年的国内外研究新发现、新热点来确定，基本能够反映近年来神经科学的进展，如兴奋性氨基酸的毒性作用、老年性痴呆、吉兰—巴雷综合征的诊断与分型、卒中单元等。二是文章内容紧密结合临床。编者均为临床工作者，深知理论结合实践的重要性。所有的新理论都需要应用于临床才有实用价值，也只有在临床实践中才能评价其价值。本书内容均是参编者多年辛勤工作的结晶，既有新颖的理论、坚实的专业知识，又有丰富的实践经验，相信会给广大读者的临床工作带来帮助。三是专家荟萃。编者组织了30多位专家，均是国内学有所成、在相关专业领域内享有较高知名度的专家、教授，大部分有海外工作经历，他们了解国内外神经科学的发展动态和研究方向，对研究热点和广为关注的问题给予了充分的论述。

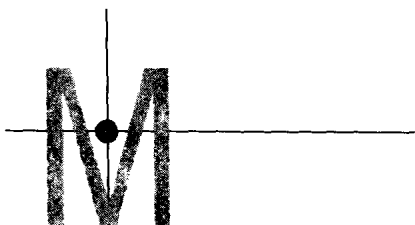
本书的编者与著者们以极大的热情投入本书的编写，希望能奉献给读者们一本比较全面系统，具有科学性、先进性和实用性的神经科工具书、参考书。在很短的时间内，夜以继日地编写，付出了辛勤的劳动。由于编者水平和时间所限，本书可能有一些不妥之处，敬请读者批评指正。

同时，也感谢人民卫生出版社对本书编写的重视、支持和协助。

贾建平

首都医科大学宣武医院

2002年10月



# 目 录

第一章	脑缺血后神经细胞 药物保护的研究 进展.....	(1)
第二章	急性脑梗死溶栓 治疗的研究进展 .....	(38)
第三章	脑卒中后的炎症反应与抗炎细胞治疗 .....	(54)
第四章	青年人卒中 .....	(72)
第五章	短暂性脑缺血发作研究进展 .....	(99)
第六章	椎-基底动脉供血不足研究进展 .....	(130)
第七章	脑静脉系统血栓形成 .....	(142)
第八章	少见病因的脑血管病 .....	(163)
第九章	脑卒中单元新理念 .....	(180)
第十章	脑卒中康复研究及运动控制理论的进展 .....	(197)
第十一章	抗兴奋毒性神经损伤和抗谷氨酸信号 传递障碍与神经科临床 .....	(207)
第十二章	老年性痴呆的临床和研究进展 .....	(222)
第十三章	轻度认知损害与 Alzheimer 病 关系研究进展 .....	(255)
第十四章	白质性痴呆 .....	(278)
第十五章	糖尿病认知功能障碍 .....	(298)
第十六章	血管性痴呆 .....	(317)
第十七章	神经心理量表在神经科临床研究	

	中的应用 .....	(335)
第十八章	糖尿病神经系统合并症 .....	(355)
第十九章	帕金森病及其治疗 .....	(376)
第二十章	神经免疫新进展 .....	(394)
第二十一章	多发性硬化的免疫学因素与现代治疗 .....	(407)
第二十二章	多灶性运动神经病及其研究进展 .....	(421)
第二十三章	吉兰-巴雷综合征研究新进展 .....	(435)
第二十四章	新发神经系统病毒感染性疾病 .....	(469)
第二十五章	癫痫国际诊断新方案 .....	(488)
第二十六章	发作性运动障碍病 .....	(535)
第二十七章	神经系统及骨骼肌离子通道病 .....	(547)
第二十八章	神经肌肉病的研究进展 .....	(590)
第二十九章	线粒体病 .....	(610)
第三十章	神经遗传病新进展 .....	(663)
第三十一章	重症神经疾病的监测与治疗 .....	(712)
第三十二章	神经系统疾病的基因治疗 .....	(736)
第三十三章	神经系统疾病的细胞治疗 .....	(751)

# 第一章

## 脑缺血后神经细胞药物 保护的研究进展



缺血性脑血管病最核心的问题是神经细胞损害引起的神经功能障碍。因此，治疗缺血性脑血管病的最重要任务是保护和恢复神经细胞的功能。众所周知，缺血后的神经细胞损害病理机制主要包括神经细胞自身损害机制和神经细胞与其周围的损伤级联反应过程。前者主要是包括：①钙离子超载，即大量的钙离子内流，使神经细胞内钙离子过多。②兴奋性氨基酸的大量释放，对神经细胞产生极大毒性作用。③自由基产生过多，直接损害神经细胞。后者主要是指发生在脑梗死后，出现的兴奋性神经毒作用、梗死周围去极化、炎症反应及其引发的程序性死亡。因此，对神经细胞的保护性治疗是一种综合性过程，而不是单一的手段。在进行神经细胞的保护性治疗过程中，应该选择多角度多层次的综合方法。近 20 年来，人们从分子生物学、病理学、生理学、生化学、药理学等角度进行脑血管病的发病机制、病理过程及治疗的研究，探讨了许多从理论上可行



的治疗方法及手段，尤其是在动物实验性治疗研究方面均有明显的效果，部分在临床方面也有了可喜的结果。本文主要介绍脑缺血后神经细胞损害的相关机制以及其相关的保护性药物。

## 一、单胺类神经介质紊乱的调节剂

### (一) 单胺类神经介质与脑缺血

单胺类神经介质包括肾上腺素 (Ad)、去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 及组胺。Ad、NE 和 DA 统称儿茶酚胺。脑缺血时脑细胞外液 DA、NE 和 5-HT 迅速升高，而后伴随 DA 和 5-HT 的下降，其代谢产物 3,4-二羟苯乙酸 (DOPAC)、高香草酸 (HVA) 和 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 浓度升高。脑缺血时，细胞外的单胺类介质蓄积毒性作用有：①DA、NE 和 5-HT 能引起局部血管收缩，使脑血流调节功能失调，脑血供减少，从而加重脑缺血。②可促进脑组织代谢，神经元活动加剧，氧耗增加，使缺氧进一步加重。③过量的儿茶酚胺可使氧化磷酸化的线粒体呼吸脱耦联，葡萄糖无氧分解增多，细胞内渗透压和乳酸增加，导致脑组织酸中毒和脑水肿。④缺血后脑组织释放大量的 DA 能产生  $H_2O_2$ ，进一步加重脑组织的损伤。另外，DA 水平的升高也能诱导细胞凋亡。⑤5-HT 作用于  $5-HT_2$  受体使磷脂酶  $A_2$  激活，从而在海马神经元中引起花生四烯酸 (AA) 和前列腺素释放，在代谢过程中产生大量自由基。⑥脑缺血后细胞外液 DA 含量升高，导致第二信使 cAMP 升高，cAMP 可促进谷氨酸的兴奋毒性。⑦缺血后谷氨酸大量释放作用于 N-甲基-D 天冬氨酸型离子型谷氨酸受体 (NMDA 受体) 而介导纹状体 DA 的释放。⑧NE 可减弱海马神经元突触后抑制，并能加强锥体细胞对 NMDA 受体的去极化作用，使 NM-

DA 受体活性增加, 促进 EAA 的神经毒性作用。⑨5-HT 不但能直接诱发谷氨酸的释放, 且能加强皮质神经元对 NMDA 的兴奋毒性反应。⑩单胺类神经介质促进兴奋性氨基酸 (EAA) 的释放, 增加 NMDA 受体的敏感性, 其结果均能引起细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载, 过度激活磷脂酶、激酶和 DNA 内切酶, 进而破坏细胞膜、神经纤维, 造成细胞结构破坏。

## (二) 单胺类介质的调节剂

苯丙胺可在康复期增加去甲肾上腺素能神经末梢去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺的释放, 从而促进脑卒中恢复。D-苯丙胺通过促进新皮质的发芽和突触形成而改善缺血后的记忆障碍。动物实验证实有些单胺类介质有利于神经细胞的保护, 但至今仍未使用其治疗脑缺血, 原因是此类药物在治疗的同时产生明显的副作用, 如血压升高、兴奋状态等。

## 二、神经肽类物质的调节

中枢神经系统约有 50 余种神经肽类物质, 有些具有神经介质或神经调制物质的作用, 其中与缺血性脑血管病相关的有以下四种肽类:

### (一) 血管活性肠肽 (VIP)

其主要功能有: ①扩张血管, 参与脑血流的调节。②调节中枢能量代谢, 促进神经细胞葡萄糖的分解和利用, 以增加能量供应。③刺激松果体 5-羟色胺-N-乙酰转移酶的活性, 以增高胆碱乙酰转移酶活性。④刺激视交叉上核释放 5-HT, 增加海马 5-HT 结合点数目, 减少受体亲和力。当缺血时, 脑组织的 VIP 含量减少, 加剧神经细胞的损害, 主要是因为 VIP 是一种较强的扩张血管肽, 并能调节中枢能量代谢。因此, 可以推测脑缺血后 VIP 减少, 能进一步减少脑灌注, 减

少能量供应，加重脑水肿，进一步损害脑组织。所以，通过增加 VIP 含量，可保护神经细胞。

## (二) P 物质

其主要功能为：①痛觉传入的神经介质之一。②与记忆学习有密切关系。③扩张脑血管作用。脑缺血后，可导致脑组织的 P 物质减少，加重神经细胞的坏死。因此，维持或补充 P 物质，可保护神经细胞的功能，尤其对与记忆和学习有关的神经细胞的作用更为重要。

## (三) 内皮素 (ET)

有三种基因表达方式，即  $ET_1$ 、 $ET_2$ 、 $ET_3$ 。ET 收缩脑血管的作用强于血管紧张素 II、加压素及神经肽 Y，而且作用持久。 $ET_1$  的血管收缩作用不能被  $\alpha$ -肾上腺素能、组织胺能及 5-HT 能等拮抗剂所阻断，提示  $ET_1$  作用于血管平滑肌细胞上自己的受体。缺血性脑血管病患者的血浆  $ET_1$  增高的原因可能为：①应激反应，即缺血后应激性地增加肾上腺素而诱发  $ET_1$  释放。②梗死灶内血管内皮细胞产生  $ET_1$  增多并从受损的内皮细胞逸出。③缺氧可刺激  $ET_1$  合成。④灌注压降低，致使内皮细胞受到的压力减少，于是内皮细胞产生  $ET_1$  增多；⑤梗死区的凝血酶增加可引起  $ET_1$  释放增多。不论  $ET_1$  增高的原因是全身性或局部性， $ET_1$  增高可引起侧支血管收缩，使病灶局部血流量进一步减少，加重梗死后脑组织缺血及神经元损伤，形成恶性循环，使预后恶化。目前，临床上使用的钙拮抗剂，如 Nicardipine 和 HA 1077 及血管扩张剂罂粟碱，可逆转 ET 引起的血管收缩作用。

## (四) 生长抑素 (somatostatin, SS)

其主要功能为：①抑制皮层、小脑和海马神经元的电活动。②抑制下丘脑 NE 释放，刺激皮层 NE 释放。增加皮层、海马、下丘脑 5-HT 的释放，亦增加纹状体中 DA 释放。

③影响血小板功能，即诱发血小板聚集。④与学习和记忆有关，即利于学习记忆过程，改善主动性逃避反应和加强记忆的巩固和回忆过程。小剂量的 SS 可刺激缩血管物质  $\text{TXA}_2$  的产生，而较大剂量则诱发扩血管物质  $\text{PGI}_2$  生成，因此剂量不同，其作用不同。但在临床上尚未使用此类制剂。

除上述四种神经肽以外，其他的神经肽，如降钙素基因相关肽、神经肽 Y、神经降压素肽、心钠素、精氨酸加压素、阿片肽类等均与缺血性脑血管病有关并对神经细胞有不同程度的作用。

### 三、钙离子拮抗剂

#### (一) 钙离子与脑缺血

在正常生理条件下，钙离子在神经细胞的生化过程和生物电现象方面起着重要的作用。尽管如此，神经细胞内钙离子的浓度也不宜过高，否则出现异常的病理过程。在正常情况下，神经细胞外的钙离子浓度 ( $<0.1\mu\text{mol}$ ) 比细胞内的浓度 ( $>1.0\text{mmol}$ ) 高 1 万倍；为维持如此高的细胞内、外钙离子浓度差，其主要依靠：①神经细胞膜的稳定性，即相对不通透性。②胞浆蛋白质的缓冲作用，如钙调素。③细胞器的调节作用，如线粒体、内浆网等对钙离子的摄取。④细胞膜的钙离子转运能力的差异，即钙离子泵主动将钙离子运输入内浆网内或泵出细胞外的能力远远低于钠-钾泵作用，后者在将钠离子带入细胞内的同时也将钙离子带出细胞外。

神经细胞膜有两个类型的钙离子通道，即受体调控的钙通道 (receptor operated channel, ROC) 和电压调控钙通道 (voltage operated channel, VOC)。VOC 又分为 L 型 (长程巨电容型)、T 型 (瞬时型) 和 N 型。ROC 存在于细胞内的细胞器上，其受体被激活时，通道开放，钙离子发生跨膜转

运，使细胞内的钙离子增加。钙离子拮抗剂主要是针对 VOC 的 L 型通道起作用，而对 ROC 的作用较弱。缺血细胞内钙离子升高的原因有：①ATP 耗竭，使钠离子内流增加，神经细胞膜去极化，VOC 开放，结果钙离子进入细胞内增加。②细胞内贮存的钙离子释放。③由于兴奋性氨基酸、乙酰胆碱、肾上腺素等释放，使得钙离子通过 ROC 进入细胞内。④因能量耗竭，钙离子泵功能障碍，使细胞转出钙离子的能力下降。

上述原因使得神经细胞内的钙离子积聚，最后通过以下过程加速细胞的死亡：①钙离子过多沉积于线粒体内，使氧化磷酸化电子传递脱耦联，ATP 能量产生锐减，离子泵失效，最后导致跨膜离子流和膜电位的消失。②中性蛋白酶活性被激活，使神经细胞骨架破坏，致神经细胞死亡。③游离钙离子增多，激活细胞内钙离子依赖的磷脂酶 A<sub>2</sub> 及磷脂酶 C，使细胞膜磷脂降解，引起花生四烯酸大量释放，继而增加前列腺素、自由基等合成；这些活性物质加速细胞的死亡和微血管的损害。④过多的钙离子还可以促进血管的痉挛，加重缺血范围，使更多的神经细胞死亡。因此，在理论上阻止过多钙离子的产生可能防止神经细胞死亡。

## （二）钙离子拮抗剂

主要分为选择性钙离子通道阻滞剂和非选择性钙离子通道阻滞剂。前者包括维拉帕米类（如维拉帕米、噻帕米）、硝苯地平类（如尼卡地平、尼莫地平）和地尔硫革类（如地尔硫革）；后者包括哌嗪类（如氟桂利嗪）、普尼拉明类（如芬地林）和其他类（如吗多明）。钙离子拮抗剂主要是作用血管平滑肌，以扩张血管达到降低血压和改善血液循环的作用。但部分的钙离子拮抗剂还有对抗病变细胞内的钙离子过高的作用，如尼莫地平就是主要的代表性药物。尼莫地平是选择性电压敏感性钙离子通道阻滞剂中的硝苯地平类药物，也属于二氢吡啶

类，其实是 1,4 二氢吡啶衍生物，为第二代钙离子通道阻滞剂。尼莫地平具有较高的脂溶性，极易通过血脑屏障，其选择性与 L 型钙离子通道结合。尼莫地平对神经细胞的保护作用有 4 个途径：①直接作用于神经细胞，选择性抑制神经细胞的去极化时所产生的钙离子过量内流，并与钙离子耦联兴奋性氨基酸 NMDA 受体结合，抑制 EAA 的毒性作用。②对神经细胞异常代谢的许多酶类可产生抑制作用，可清除有毒代谢产物，如 NO、丙二醛、自由基等。③还对神经介质如多巴胺、5-羟色胺，和神经调节物如神经节 P 物质的合成与释放都有抑制作用。④作用于血管壁平滑肌，抑制脑缺血细胞去极化时的钾离子外流，解除钙离子内流所致的平滑肌细胞收缩和血管痉挛，从而改善脑循环。因此，在临床上，目前普遍广泛通过口服或静脉滴注尼莫地平治疗缺血性脑血管病，可减轻神经功能障碍，促进神经功能恢复和降低死亡率。

另外，其他的钙离子通道拮抗剂，如 SB201823 和 SB206284；特异性 N-型通道阻滞剂，如蜗牛毒素和 SNX-111；Q-型通道拮抗剂，如 SNX-230；以及 P-型通道拮抗剂，如蝙蝠葛苏林碱均对缺血后神经细胞有一定的保护作用。

## 四、自由基清除剂

### (一) 自由基与脑缺血

自由基是外层轨道含有一个或多个不配对电子的分子离子、原子和原子团的总称。由氧诱发的自由基称氧自由基，如  $H_2O_2$ （过氧化氢）、 $O_2^-$ （超氧阴离子）、 $OH\cdot$ （羟自由基）和  $NO$ （一氧化氮）。由氧自由基与多聚不饱和脂肪酸生成的中间代谢产物属于脂自由基，如  $L\cdot$ （烷自由基）、 $LO\cdot$ （烷氧基）及  $LOO\cdot$ （烷过氧基）。氧自由基是众多自由基的前体物质。在生理情况下，氧通过色素氧化酶系统接受 4 个电子还原成

水，同时释放能量，但也有1%~2%氧接受1个电子生成 $O_2^-$ ，或再接受1个电子生成 $H_2O_2$ 。但是由于细胞内存在自由基清除系统可以及时清除它们，所以对机体并无有害作用。细胞内的自由基清除系统包括超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase, SOD）催化超氧化物、过氧化氢酶（Catalase, CAT）和过氧化物酶（peroxidase, POD）催化 $H_2O_2$ ；谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH - PX）是一种含硒的氧化酶，能使脂质过氧化物转变成活性较低的物质。

在脑缺血的病理情况下，活性氧产生过多，自由基生成，呈链式过氧化反应，可进一步扩散和放大。细胞膜磷脂中多聚不饱和脂肪酸和脂肪酸的不饱和双键，极易受到氧自由基的攻击，导致脂质过氧化反应，激起自由基链锁和增殖反应，形成一系列的脂质自由基及其降解产物丙二醛。这些脂质自由基将进一步引起膜的流动性降低，通透性增高，线粒体肿胀，溶酶体损坏及其内容物的释放，自由基损伤比单纯脑缺血损伤更加严重。

在脑缺血再灌注时，自由基大量增加的原因有：①缺血使线粒体内的ATP生成减少，细胞色素氧化酶系统功能失调，使进入细胞内的氧经单电子还原形成的氧自由基增加，而经4价还原生成的水减少。②脑缺血时，ATP不能用来释放能量，而降解为次黄嘌呤，故在缺血的脑组织中有大量次黄嘌呤堆积。再灌注时大量分子氧随血液进入缺血组织，黄嘌呤氧化酶在催化次黄嘌呤转变为黄嘌呤并进而催化黄嘌呤转变为尿酸的两步反应中，都同时以分子氧为电子受体，从而产生大量的 $O_2^-$ 和 $H_2O_2$ ，后者在金属离子的参与下形成 $OH\cdot$ ，因此再灌注时脑组织内 $O_2^-$ 、 $OH\cdot$ 等自由基大量增加。③在缺血的脑组织，中性粒细胞增多，并在吞噬活动时耗氧量显著增加，在呼

吸爆发时耗氧量增加 10~20 倍，糖代谢中的磷酸己糖旁路增加，在呼吸爆发时 90% 以上的氧耗促使氧生成  $O_2^-$ 。在白细胞激活后，NADPH 氧化酶，将还原型辅酶 II (NADPH)，氧化为氧化型辅酶 II ( $NADP^+$ )，同时将一个电子交给氧，生成  $O_2^-$  随即很快转化为  $H_2O_2$ ，再由一种含量十分丰富的酶即髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 将  $H_2O_2$  和卤族元素 ( $Cl^-$ ) 转化为次氯酸 (HOCl)。④在缺血时，细胞膜的磷脂在磷脂酶  $A_2$  的催化下生成花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)，导致瀑布反应，进一步分解，不饱和脂肪酸在 PGH 合成酶的催化下，生成  $NAD$  或  $NADP$ ，进而产生大量氧自由基。⑤此外，在缺血缺氧情况下，各种化合物，如血红蛋白、儿茶酚胺、各种巯基 (thilos) 等，发生自发的氧化而产生  $O_2^-$ 。

自由基损伤的主要病理机制是引发脂质过氧化反应。由于脑组织中富含脂质，因此脑对氧自由基损害尤为敏感。自由基攻击细胞膜，改变细胞膜的通透性，开启电压依赖性钙通道，促使兴奋性神经递质谷氨酸和天门冬氨酸的释放，开启了受体依赖性通道，使细胞外的  $Ca^{2+}$  内流。膜上的  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶失活，可使细胞内的  $Na^+$  升高， $Na^+ - Ca^{2+}$  交换增强，使细胞内  $Ca^{2+}$  超载，大量  $Ca^{2+}$  返流激活了膜蛋白酶和磷脂酶，此两种酶能破坏细胞膜，产生游离脂肪酸并溶解磷脂，从而导致花生四烯酸的释放。

自由基引发的脂质过氧化造成细胞成分间的交联，脂质-脂质交联，蛋白-蛋白交联，脂质-蛋白交联、蛋白-胶原交联，使整个神经元丧失了功能。

## (二) 自由基清除剂

由于自由基损伤在急性脑血管病，尤其是脑缺血中起重要



作用，因此研究和应用有效的清除自由基的药物，是脑保护的重要环节之一。自由基清除剂主要有：①SOD：可将超氧基（ $O_2^-$ ）歧化为  $H_2O_2$ 。②甘露醇：能在血中携带羟自由基并通过利尿作用将其排出。③维生素 E：具有 6 个方面的作用，一是将其本身的酚羟基上的氢原子提供给烷过氧基，以保护大量的不饱和脂肪酸；二是抑制磷脂酶  $A_2$  和脂氧化酶的活性，改变磷代谢，减少血小板释放  $TXA_2$  和自由基的产生，并抑制血小板聚集；三是作为脂溶性抗氧化剂存在于血循环中的 LDL 的脂质核中心，即每个 LDL 携带 6 个维生素 E，其可抑制 LDL 的氧化修饰，延缓和阻止动脉粥样硬化；四是增加 HDL-C 合成，提高磷脂胆固醇酰基转移酶的活性；五是清除活性氧中的单价氧；六是与膜磷脂分子结合而保护稳定细胞膜。④维生素 C：通过以下 4 个方面清除自由基，一是以抗坏血酸盐形式存在于细胞外液中，其能与  $O_2^+$ 、 $OH^+$ 、 $L^+$ 、 $LOO^+$  等迅速反应，使抗坏血酸盐发生单电子氧化，形成抗坏血酸盐自由基，而终止了自由基诱导的氧化应激的链式反应；二是抑制 LDL 的氧化修饰，阻止动脉粥样硬化的发生；三是通过调节神经细胞膜上的兴奋性氨基酸，以避免兴奋性氨基酸和毒性损害和自由基的攻击；四是降低因清除自由基而被氧化生成的维生素 E 自由基水平，恢复维生素 E 的活性，使其重复利用，提高清除自由基的效率，因此，维生素 C 可再生维生素 E。⑤梯利拉扎（tirilazad mesylate）：系一种非糖皮质激素，即 21-氨基类固醇（21-aminosteroid）。每日 6mg/kg 者的耐受性良好，但其疗效有待进一步证实。⑥7-硝基吡唑和 1（2-三氟甲基）：系通过选择性地阻滞 nNOS 而清除自由基（详见以下）。⑦依布硒啉（ebselen）：系有机硒化合物，其通过谷胱甘肽过氧化物酶样作用而发挥作用。它能抑制膜磷脂的过氧化反应和花生四烯酸级联反应中的脂肪氧合酶；还能阻