



# 脑瑞苏<sup>TM</sup>

注射用盐酸甲氯芬酯

Meclofenoxate Hydrochloride for injection

## 临床学术文献汇编

二零零四年一月

# 脑瑞苏<sup>TM</sup>

## 注射用盐酸甲氯芬酯

Meclofenoxate Hydrochloride for Injection



## 适用范围

- [神经外科] 脑外伤(如: 脑震荡、脑挫裂伤、脑肿胀、脑出血等); 继发性脑损伤(如: 外伤性蛛网膜下腔出血, 脑水肿, 创伤性脑梗塞等); 脑肿瘤、颅脑术后复苏及后遗症等。
- [神经内科] 脑缺血、脑血管意外(如: 脑溢血、脑血栓、脑梗塞等)及后遗症、脑炎所致意识障碍及后遗症、老年性痴呆、记忆障碍(如: 记忆减退、记忆丧失等)、精神障碍(如: 抑郁症、癔病等)、癫痫等。
- [ICU] 重症颅脑损伤
- [急诊科] 各种中毒(如: 酒精、一氧化碳、有机磷中毒)所致昏迷、嗜睡及其他神经症状。
- [儿科] 新生儿缺氧症、小儿遗尿、儿童智力迟钝等。

## 产品资料

[药品名称] 通用名: 注射用盐酸甲氯芬酯

化学名: 2-(二甲基氨基)乙基对氯苯氧基乙酸酯盐酸盐

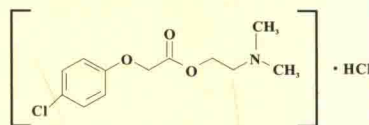
英文名: Meclofenoxate Hydrochloride for Injection

分子式:  $C_{12}H_{16}ClNO_3 \cdot HCl$

结构式:

分子量: 294.18

主要成份: 盐酸甲氯芬酯



[性状] 本品为白色结晶或结晶性粉末; 略有臭。

[药理毒理] 本品能促进脑细胞的氧化还原代谢, 增加对糖类的利用, 对中枢抑制患者有兴奋作用。

[适应症] 外伤性昏迷、酒精中毒、新生儿缺氧症、儿童遗尿症等。

[用法用量] 静脉注射或静脉滴注: 成人 一次0.25g, 一日1~3次, 临用前用注射用水或5%葡萄糖注射液稀释成5~10%溶液使用。儿童 一次60mg~100mg, 一日2次, 可注入脐静脉。肌内注射: 成人昏迷状态: 一次0.25g, 每2小时1次。新生儿缺氧症: 一次60mg, 每2小时1次。

[不良反应] 偶见兴奋、失眠、倦怠、头痛。

[禁忌] 精神过度兴奋、锥体外系症状患者及对本品过敏者。

[注意事项] 高血压患者慎用。

[孕妇及哺乳期妇女用药] 尚不明确。

[药物相互作用] 尚不明确。

[药物过量] 中毒症状: 焦虑不安、活动增多、共济失调、惊厥, 可引起心悸、心率加快、血压升高。处理: 5%葡萄糖氯化钠注射液静脉滴注及给予相应的对症治疗及支持疗法。

[规格] 0.25g

[贮藏] 遮光, 密闭保存。

[有效期] 两年。

[批准文号] 国药准字H11021585



生产商: 北京紫竹药业有限公司

地址: 北京市朝阳区三间房东路

电话: 010-62250419 010-65763355

传真: 010-62219316 邮编: 100024

http: www.zizhu-pharm.com



全国总经销: 深圳市康瑞医药有限公司

地址: 深圳市福田区深南大道北侧浩铭财富广场A栋22层I/J/K/L

电话: (0755) 82873500 传真: (0755) 82873511

邮编: 518040

http: //www.kangrui.com.cn



# 前言

## ——盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的应用研究进展与前景

吴春城

盐酸甲氯芬酯（Centrophenoxine, Meclofenoxate），商品名：脑瑞苏；曾用名：遗尿丁、氯酯醒。盐酸甲氯芬酯首先由法国国家科学研究中心（French National Research Centre）的 Thuillier 教授于 1957 年合成，其化学名称为对氯苯氧乙酸二甲氨基乙酸盐，后经世界卫生组织（WHO）命名为 **Meclofenoxate**。结构上由两部分组成：对氯苯氧乙酸盐（Pchlorphenoxyacetic acid, PC-PA）和二甲氨基乙醇（dimethylaminoethanol, DMAE）。

对氯苯氧乙酸（PCPA）结构类似于人工合成的植物生长素，能促进蛋白同化作用，促进细胞氧化还原代谢。二甲氨基乙醇（DMAE）系胆碱前体物质，早期研究认为它进入体内可作为胆碱（三甲氨基乙醇）和乙酰胆碱的原料，并可进一步促进卵磷脂的合成，而卵磷脂又是生物膜的重要组成部分。我国从 20 世纪 60 年代起开始生产该药。目前北京紫竹药业公司一直在生产该药，剂型为稳定性非常高的冻干粉针剂，量有成人剂量的 0.25g；儿童剂量的 0.1g 和新生儿剂量的 0.06g。

临床上，盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）是使用多年的中枢兴奋药，主要用于脑外伤昏迷、新生儿缺氧、精神错乱的治疗，并且可以用于控制因睡眠过深、觉醒警戒点较低引起的儿童遗尿等（故又称为遗尿丁）。随着研究的不断深入，人们发现盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）是脑细胞代谢功能赋活剂，具有清除自由基和脂褐素、促进机体代谢、保护细胞膜、增加记忆及提高智能等作用。随着上述日益深入的药理学作用的发现，该药在抗脑衰老、改进认知功能障碍、改善意识状态等方面的临床研究报告也不断涌现，临床应用范围不断扩大。

随着研究的不断深入，对盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的基础研究方面取得了很大的进展，积累了丰富的论证依据和基础理论依据。

### 一、基础研究方面

#### 1 在“清除自由基作用”方面

机体在正常生理代谢过程中存在自由基产生和清除的动态平衡，当这种平衡受到破坏时，导致自由基产生超过机体的清除能力。过量的自由基可诱发一系列的连锁反应，如能使多肽链发生交联或断裂，引起蛋白质变性；能使氧化或还原酶活性部位的氨基酸，引起酶分子二级结构改变，致使酶失活；能促使细胞膜系统上的不饱和脂肪酸产生过氧化反应，

引起膜脂间或膜脂与膜蛋白间的交联，改变膜的理化特性；能引起核糖和碱基的氧化、DNA 链的断裂及蛋白质-DNA 交联等，从而加速细胞衰老。

在氧化应激过程中，羟自由基是化学性质最为活泼也是危害最大的活性氧物质，它与细胞内几乎每一类有机物（如糖、氨基酸、磷脂、核苷酸和有机酸等）均能发生氧化还原反应，有非常高的速度常数，破坏性极强，因此，对它的天然防御主要是通过合成新的分子，及时替代被破坏的分子。

研究表明盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）及其结构中的 DMAE 及 PCPA 部分均具有很强的羟自由基消除作用。这方面已经得到大量的肯定的论证依据，如：

A、Nagy 等经大量的实验发现，盐酸甲氯芬酯能明显减少脑内及肝脏中随年龄明显增加的不溶性蛋白质的含量，并证明此作用与盐酸甲氯芬酯清除自由基的作用有关；Nagy 等还通过实验，利用  $\text{ADP-Fe}^{2+}-\text{H}_2\text{O}_2$  系统生成的羟自由基，在该羟自由基发生系统中加入不同浓度的盐酸甲氯芬酯及其组成成分 PCPA 或 DMAE 后，经电子自旋共振法检测显示三者均具有羟自由基清除作用，且可与脯氨酸和羟基脯氨酸竞争性地发挥羟自由基清除的作用。

C、杨春水等利用 Fenton 反应系统生成羟自由基，并在反应系统中加入不同浓度盐酸甲氯芬酯同样也证实了盐酸甲氯芬酯具有羟自由基清除作用。

D、Nagy 等通过实验，用硫酸氨亚铁制造了大脑突触体膜可塑性降低的模型，并经盐酸甲氯芬酯给药后，发现盐酸甲氯芬酯可对抗亚铁离子对脑突触体膜的损害作用，提示盐酸甲氯芬酯能对抗自由基引起的膜破坏。

E、Nagy 等证实了盐酸甲氯芬酯及其 DHAE 部分在体外还具有抑制氧自由基生成的作用，并且认为盐酸甲氯芬酯对羟自由基的清除作用在体内更为重要。

F、Roy 通过实验证实了盐酸甲氯芬酯除具有直接清除自由基的作用外，尚能调节抗氧化酶的活性。在体内研究发现盐酸甲氯芬酯能提高抗氧化酶的活性，以及提高大脑、小脑及脑干三个脑区的超氧化物歧化酶（SOD）以及谷胱甘肽过氧化物酶（CSH-PER）的含量。体外研究也证实盐酸甲氯芬酯能明显升高 CSH-PER 的活性，表明盐酸甲氯芬酯能提高体内氧化酶的活性，增强机体的清除自由基能力。

## 2 在“清除细胞内脂褐素”方面

脂褐素是聚集于细胞内的棕黄色素颗粒，有自发荧光，具脂质染色特性。脂褐素随年龄增长而在体内蓄积，是细胞衰老过程中具有特征性的物质。脑内神经元脂褐素含量增高

是神经细胞受损、老化的标志之一。关于脂褐素的来源目前尚无定论，多数认为其来源于溶酶体。一般认为脂褐素的生成与自由基有关。自由基诱发脂质过氧化反应生成脂质过氧化物，形成代谢终产物丙二醛，丙二醛是极为活泼的交联剂，迅速与磷脂酰乙醇胺生成荧光色素，然后与蛋白质、肽类、脂类结合形成板层状脂褐素。

近来有报道认为，脂褐素的组成不仅包括脂质过氧化产物，而且包括糖基化产物，这些糖基化产物可能是脂褐素荧光色素的来源。脂褐素自身无毒性，但它在体内不断蓄积后，会在细胞中占据一定的空间，影响细胞正常的代谢传递功能。

自 20 世纪 60 年代起延续至今的研究结果已广泛证实，盐酸甲氯芬酯有清除细胞内脂褐素的作用。如：

A、Nandy 等报道，盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）能使脑内神经元中的脂褐素明显减少。Tani 等报道，盐酸甲氯芬酯能明显降低大脑皮层、海马、丘脑、基底节、中脑和脊髓等部位的脂褐素沉积。基底节神经元超微结构显示，经盐酸甲氯芬酯处理后，脂褐素出现不断扩张的空泡结构。

C、Roy 同样证实了盐酸甲氯芬酯能明显减少各脑区脂褐素沉积，与此同时还观察到盐酸甲氯芬酯能提高机体内抗氧化酶的活性，提示盐酸甲氯芬酯加速脂褐素的清除与通过它影响抗氧化酶而提高机体清除自由基的作用有关。

D、Nandy 证实了盐酸甲氯芬酯能持续性地减少大脑皮层和海马内脂褐素的蓄积，而且其作用强度与给药的持续时间有关，给药超过 5 个月后，脂褐素的减少程度最明显。进一步研究显示，盐酸甲氯芬酯抑制脂褐素的形成与其对脂质过氧化物的抑制作用有关。

E、电生理研究观察到，盐酸甲氯芬酯减少神经元内脂褐素蓄积的同时，能明显增强神经元自发动作电位，两者呈明显的负相关性，提示盐酸甲氯芬酯通过抑制氧化应激而抑制脂褐素形成，从而改善神经元的生理功能。

F、盐酸甲氯芬酯对脂褐素的清除作用在体外研究中也得到证实。

### 3 在“调节脑细胞能量代谢”方面

盐酸甲氯芬酯一直被认为是脑代谢赋活剂。脑内的能量代谢极为活跃，脑组织产生 ATP 的燃料主要是碳水化合物，其中葡萄糖最为重要。脑内葡萄糖为脑组织提供能量及构建许多简单分子及复杂分子的碳源，它至少具有以下功能：通过糖的有氧氧化，产生较多 ATP；通过戊糖磷酸途径，提供还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（ $\text{NADPH}+\text{H}^+$ ），参与氧化还原反应

及保持还原型谷胱甘肽；通过三羧酸循环快速转化为神经递质，如谷氨酸、GABA 等，及提供脂类合成的碳骨架等。

A、体内及体外脑薄片的研究表明，盐酸甲氯芬酯能刺激葡萄糖摄取，增加氧耗及二氧化碳的产生，促进脑内能量代谢。

B、盐酸甲氯芬酯影响能量代谢中的一些关键酶，影响三羧酸循环，抑制葡萄糖酵解，促进“戊糖磷酸化”通路。体外试验表明盐酸甲氯芬酯低浓度能明显增高细胞色素还原酶（CCR）和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-P-DH）的活性，而高浓度盐酸甲氯芬酯能增高己糖激酶（HK）、磷酸果糖激酶（PFK）、CCR、G-6-P-DH、苹果酸脱氢酶（MDH）、谷胱甘肽脱氢酶（GDH）的活性。盐酸甲氯芬酯（1mM）不同孵育时间对酶的影响有差别，孵育 24 小时，能增加 LDH、G-6-P-DH 和 GDH 的活性，盐酸甲氯芬酯孵育 48 小时后，能增加 HK、PFK、CCR、G-6-P-DH、GDH 和 MDH 的活性，且在用药结束后 1 周，CCR 和 G-6-P-DH 的活性仍增高。这些关键酶的变化，伴随着代谢水平的改变，包括磷酸肌酐、1, 6-二磷酸果糖的增加和葡萄糖-6-磷酸的减少，表明盐酸甲氯芬酯通过调节这些酶的活性影响细胞代谢。

C、神经系统富含脂类，对调节物质代谢和细胞功能具有重要作用。体外研究显示盐酸甲氯芬酯可抑制二酯酰胆碱磷酸转移酶和溶血磷脂酰胆碱转移酶的活性，且后者对药物的作用更为敏感；盐酸甲氯芬酯在 30 mM 时能完全抑制二酯酰胆碱磷酸转移酶活性，完全抑制溶血磷脂酰胆碱转移酶的浓度仅为 5 mM。胆碱磷酸转移酶和溶血磷脂酰胆碱转移酶均是卵磷脂合成中的关键酶，盐酸甲氯芬酯介导的这种酶的抑制作用一方面可调节卵磷脂的生物合成，影响体内磷脂代谢，另一方面由于溶血磷脂酰胆碱转移酶对盐酸甲氯芬酯的作用更为敏感，且溶血磷脂酰胆碱转移酶与磷脂酶 A2 在调节溶血磷脂酰胆碱水平中发挥重要作用，盐酸甲氯芬酯对该酶的调节作用将有益于溶血磷脂酰胆碱水平的调节。

D、有研究报道老年大鼠大脑皮层内各种类型的 RNA 合成明显降低，经盐酸甲氯芬酯 100mg/kg 连续 2 月治疗后，能明显增加总 RNA 和 mRNA 的合成。

#### 4 在“保护细胞膜”方面

当外力、化学（自由基等）、衰老等各种因素导致的使对结构致密的细胞膜受到损伤，或电子传递过程中残余热诱导性损伤，使静息状态下细胞膜对单价离子（如钾、氯离子等）及水的通透性逐渐下降，引起细胞内密度的增加，随之造成酶活性降低、胞内容物脱水、蛋白质交联、代谢产物（如脂褐素等）堆积及 RNA 合成和蛋白质更新的下降等，导致一系

列物理化学、生物化学、代谢和功能上的改变，促进细胞衰老。甚至死亡。

盐酸甲氯芬酯在保护细胞膜方面的作用同样非常肯定：

A、动物实验显示盐酸甲氯芬酯能明显降低大脑皮层细胞胞核及胞浆内升高的  $K^+$  含量， $Na^+$  含量无明显影响，核内  $Cl^-$  含量有轻微降低，能明显提高胞核及胞浆内  $Na^+ / K^+$  比率；盐酸甲氯芬酯对这些单价电解质浓度的影响（尤其是对钾离子）可能主要来自其分子结构中 DMAE 的作用，DMAE 与神经细胞膜具有一定的亲和力，与膜磷脂结合形成的磷脂酰-DMAE，可调节膜结构，增加静息状态下细胞膜对钾离子的通透性，维持衰老细胞的膜电位；DMAE 可能通过发挥其羟离子清除剂的作用参与保护细胞膜，减缓细胞内物理化学等状况的恶化。

B、突触体膜的体外研究显示，盐酸甲氯芬酯可直接作用于突触体膜，增加膜流动性，参与膜功能的调整。盐酸甲氯芬酯结构中的 DMAE 对膜流动性的影响分为急性和慢性作用，前者 DMAE 可直接增加膜流动性；后者 DMAE 还可与膜磷脂结合生成磷脂酰-DMAE，产生羟自由基清除作用，减少脂质过氧化物产生，继而增加膜流动性。

C、在体内研究显示，盐酸甲氯芬酯可使脑突触体膜的微粘度和胆固醇含量明显降低至正常水平；能使衰老神经细胞的代偿性增加，延缓突触衰老的进程，提示盐酸甲氯芬酯能增加突触膜的合成，使之趋于年轻化，此作用可能与 DMAE 与胆碱合成，增加乙酰胆碱和卵磷脂的含量有关。能明显增加突触体接头的表面密度；能明显减缓随年龄增长的突触体数目减少；能增加突触体的平均长度；能降低膜蛋白中高分子量蛋白质的含量，阻止细胞膜的老化。

## 5 在“对中枢神经系统内神经递质的影响”方面

盐酸甲氯芬酯的许多药理作用与影响中枢神经系统内多种神经递质的含量可能有密切相关。胆碱能神经元在中枢内分布极为广泛，在学习记忆及认知功能中起关键作用。

A、Wood 等报道，盐酸甲氯芬酯可显著提高中枢神经系统胆碱水平，并明显升高乙酰胆碱的含量，这种增强胆碱能作用可能与它的促智作用有关；能明显增加乙酰胆碱的释放和电生理活动，两者呈平行趋势，作用在给药后 45min 达高峰，随后乙酰胆碱释放逐渐减少，电生理的改变则持续更长时间。

B、Shih 等研究显示，盐酸甲氯芬酯能抑制海马脑区突触体钠离子依赖性的高亲和力胆碱摄取功能（HACU），提高中枢胆碱含量，调控海马胆碱能功能，参与改善认知功能。有报道认为，盐酸甲氯芬酯与 HACU 的竞争性作用，可能与其侧链 DMAE 具有拟胆碱结构有关。

C、另外有研究发现，盐酸甲氯芬酯尽管减少纹状体和海马 M 受体结合位点的数目，但能明显增加大脑皮层、纹状体和海马毒覃碱（M）受体亲和力，表明盐酸甲氯芬酯能增加脑内胆碱能系统的功能；能改善老龄大鼠脑内的胆碱能神经元功能退化。

D、盐酸甲氯芬酯对脑内儿茶酚胺及 5-羟色胺（5-HT）等单胺类神经递质也有影响。能明显增加  $\beta$ -肾上腺素能受体密度；能减少大脑皮层和下丘脑内去甲肾上腺素（NA）水平，升高海马和下丘脑内多巴胺（DA）水平，升高大脑皮层、纹状体、海马和下丘脑内 5-HT 水平。能提高大脑皮层和纹状体内 5-HT 含量。能明显抑制单胺类神经递质的摄取。能明显抑制大鼠纹状体和下丘脑内总 MAO、MAO-A 和 MAO-B 的活性，提示盐酸甲氯芬酯可能通过调节 MAO 的活性而影响脑内单胺类神经递质的含量。

## 6 在“提高学习、记忆功能”方面

脑内调控学习记忆功能的主要神经递质是乙酰胆碱，各种因素引起的脑内乙酰胆碱水平下降，会导致学习记忆功能逐渐减弱。在多种学习、记忆障碍的动物模型中，盐酸甲氯芬酯均具有改善认知功能的作用。相关报道如下：

A、Nandy 等使用“T-迷宫”方法研究发现，盐酸甲氯芬酯能使小鼠的学习能力和记忆力明显提高，且观察给药组大脑皮层和海马神经元内的脂褐素也相应减少。

B、Mosharroof 等观察到盐酸甲氯芬酯的促智作用与训练方法、给药剂量、给药时间长短有关。主动逃避操作试验表明盐酸甲氯芬酯能明显增强记忆巩固。被动回避操作实验表明，盐酸甲氯芬酯明显提高大鼠的学习能力和记忆保持力。改善作用随给药次数的增加而增强，提示盐酸甲氯芬酯长期应用提高学习、记忆功能更明显。大鼠的学习能力随盐酸甲氯芬酯剂量增加而提高。盐酸甲氯芬酯与不同的促智剂联合应用，盐酸甲氯芬酯可增加大鼠在主动回避实验中的适应能力，此作用可能通过促进条件反射的改善和增加对不利刺激的抵抗性两方面来实现。

C、盐酸甲氯芬酯能拮抗可乐亭通过激动中枢抑制性神经元突触后膜的  $\alpha_2$  受体引起去甲肾上腺素递质系统紊乱导致的记忆功能障碍。盐酸甲氯芬酯能提高大部分脑区内 5-HT 的含量，额叶和海马 NA 的含量及下丘脑内 DA 的含量，提示盐酸甲氯芬酯增强学习、记忆功能，与它影响脑内单胺类递质水平有关。近年俄国研究人员研究发现，盐酸甲氯芬酯具有促智及抗脑缺血双重作用，对缺氧引起的记忆功能障碍有一定改善作用。

## 7、在“脑缺血缺氧的保护作用”方面

盐酸甲氯芬酯能提高对各种类型缺血缺氧损伤的抵抗能力。盐酸甲氯芬酯明显增加大脑皮质、丘脑、基底节等脑区的脑血液量，提高机体代谢能力，增加对各型脑缺氧的抵抗作用。

A、动物实验显示，大鼠局灶性脑缺血术前单次腹腔注射盐酸甲氯芬酯能减少脑梗死面积，改善神经元超微结构；缺血前连续 7 天注射盐酸甲氯芬酯保护作用更为明显。盐酸甲氯芬酯单次给药对缺血的保护作用可能与自由基清除作用有关，而长期给药除抗氧化作用参与外，还可能与该药促进卵磷脂合成，调节磷脂代谢等有关。

B、Fischer 等研究了盐酸甲氯芬酯的抗缺氧作用机制，认为盐酸甲氯芬酯结构中的醇部分能促进缺氧后多巴胺释放抑制的恢复，同时结构中的 DMAE 部分作为胆碱前体物质，增加磷脂的生物合成参与盐酸甲氯芬酯的抗缺氧作用。

## 8、其他方面

A、在抗癫痫方面：Schmidt 和 Lazarova 等在实验动物癫痫模型中发现，盐酸甲氯芬酯可抑制癫痫的发展，表现出抗抽搐发作的药理特征、减少 PTZ 点燃所致的癫痫发作频率，对 PTZ 点燃发作的抑制为有效，可显著抑制 PTZ 的点燃作用。

B、抑制促甲状腺激素的分泌：Kobayashi 等报道，盐酸甲氯芬酯可显著降低原发性甲状腺功能减退病人较高的基础促甲状腺激素水平，而对血清中甲状腺素  $T_3$ 、 $T_4$  不产生明显影响；这种作用与盐酸甲氯芬酯直接作用于下丘脑或垂体有关。

## 二、临床研究方面

在大量药理学研究的基础上，国内外对盐酸甲氯芬酯的临床应用进行了诸多探索，积累了丰富的资料。盐酸甲氯芬酯的促智作用在临床试验中得到广泛验证，并作为促智药应用，70 年代在日本年销售量达 20 吨。日本临床研究发现，盐酸甲氯芬酯对改善记忆障碍和计算能力障碍有明显效果；对新信息的记忆巩固能力明显提高。匈牙利临床研究报告，盐酸甲氯芬酯可明显提高老年患者记忆功能。盐酸甲氯芬酯能改善患者脑血流量。使脑干缺血造成的体位性低血压患者的症状消失，恢复正常。波兰临床研究报告，亚急性和慢性脑循环障碍患者使用酯醒后，患者神经质似的抱怨次数减少，焦虑和恐惧情绪等精神症状缓解，近期记忆能力、注意力明显提高。

国内临床应用报道，如：盐酸甲氯芬酯在治疗颅脑外伤后神经症综合征、急性脑梗塞、神经昏迷、急脑血管病、慢性脑血管病（脑动脉硬化、认知障碍、血管性痴呆、阿尔采末

病、睡眠障碍、肺性脑病)、急性脑梗塞后尿失禁、提高儿童智力等等方面都不断涌现对盐酸甲氯芬酯的临床疗效作出肯定的报道,临床研究还报道盐酸甲氯芬酯能改善运动障碍、综上所述,盐酸甲氯芬酯(脑瑞苏)具有清除自由基,提高脑胆碱能功能、认知功能,保护细胞膜及抗缺血缺氧等广泛的药理作用。盐酸甲氯芬酯(脑瑞苏)的临床研究在抑制促甲状腺激素的分泌,降低原发性甲状腺功能减退病人较高的基础促甲状腺激素水平(Kobayashi 等报道);抑制癫痫的发展的动物实验;治疗前列腺肥大等方面的应用已有一些报道。

### 三、安全性方面

因盐酸甲氯芬酯结构中的二甲氨基乙醇(DMAE)是合成乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)的原料;众所周知,小剂量 Ach 时能激动 M 胆碱受体,产生与兴奋胆碱能神经节后纤维相似的作用,如:心肌收缩力降低,心率减慢、血管舒张、血压下降;Ach 含量稍大时能激动 N 胆碱受体,产生与兴奋植物神经节和运动神经相似的作用,还能兴奋肾上腺髓质的嗜铬组织,使之释放肾上腺素,激动 N1 受体的结果是心肌收缩力加强,小血管收缩,血压升高;激动运动神经终板上的 N2 胆碱受体,表现为骨骼肌兴奋,肌震颤、抽搐、麻痹。但是盐酸甲氯芬酯导致血压升高和抽搐的副反应发生率极其少,这与盐酸甲氯芬酯进入体内后,产生的乙酰胆碱量尚不能达到大剂量的水平,而且主要分布在脑组织,极少引起全身的 N 受体激动的情况。根据临床及文献资料记载,笔者认为在常规剂量下(单次用量 0.5g/次,5~10%葡萄糖 250ml 或不高于 1g/次,5~10%葡萄糖 500ml 稀释,一天用量不高于 3g),控制滴速在 40 滴/分钟,可以避免血压升高及抽搐的副反应。若合并有原发性高血压的患者,建议在应用盐酸甲氯芬酯时同时应用抗高血压药物,完全可以避免血压的波动;对于癫痫患者常规剂量应用尚未发现有引起抽搐的报道,而且文献报道盐酸甲氯芬酯还可减少 PTZ 点燃所致的癫痫发作频率。

总之,盐酸甲氯芬酯(脑瑞苏)具有的药理作用及其长期用药的安全无毒,提示它应用于各种原因引起的脑部疾病或影响到脑部功能疾病的治疗的潜在前景广阔,并且在许多新的领域发现其更广泛的临床应用价值,所以,盐酸甲氯芬酯值得引起临床上的关注、深入研究和推广。

目 录

一、<前言>——盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的应用研究进展与前景—————2~9

二、氯酯醒的药理作用及治疗阿尔采末病的潜在前景—————10~23

三、氯酯醒药理作用研究进展—————23~28

四、氯酯醒的药理和临床应用进展—————28~31

五、脑细胞代谢功能活化剂在神经昏迷中的应用—————32~34

六、氯酯醒对正常及电休克记忆障碍大鼠学习记忆的作用—————35~38

七、盐酸甲氯芬酯治疗脑血管病患者认知障碍的实验和临床研究—————39~43

八、氯酯醒治疗轻中度血管性痴呆的临床观察—————43~46

九、监测 CVA 评估甲氯芬酯佐治缺血性脑血管病的疗效—————46~51

十、氯酯醒治疗急性脑梗塞后尿失禁的临床观察—————52~56

十一、盐酸甲氯芬酯胶囊（氯酯醒）治疗脑血管疾病 15 例临床观察—————56~58

十二、氯酯醒治疗脑血管疾病 78 例临床观察—————58~59

十三、盐酸甲氯芬酯胶囊治疗脑动脉硬化 33 例疗效分析—————59~62

十四、氯酯醒治疗 35 例急性脑血管病的临床观察—————62~64

十五、氯酯醒治疗脑血管病 30 例疗效观察—————65~68

十六、氯酯醒治疗老年性痴呆的临床观察—————68~71

十七、氯酯醒治疗脑血管性痴呆 66 例疗效观察—————71~74

十八、丹参、氯酯醒与大剂量三磷酸腺苷治疗肺脑病的临床观察 ————74~76

十九、醒脑静、生脉注射液合氯酯醒序贯治疗急性脑梗塞临床观察—————76~79

二十、氯酯醒治疗睡眠障碍临床应用体会—————79~81

二十一、盐酸甲氯芬酯胶囊（氯酯醒）提高儿童智力新用途—————81~83

二十二、氯酯醒胶囊治疗前列腺肥大 1 例报告—————83~84

二十三、盐酸甲氯芬酯治疗颅脑外伤后神经症综合征 13 例疗效观察—————84~85

二十四、<附录>临床使用方法参考丛书—————86~88

附录一、《注射药物应用手册》—————86~87

附录二、《实用药物指南》—————88

目 录

一、<前言>——盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的应用研究进展与前景—————2~9

二、氯酯醒的药理作用及治疗阿尔采末病的潜在前景—————10~23

三、氯酯醒药理作用研究进展—————23~28

四、氯酯醒的药理和临床应用进展—————28~31

五、脑细胞代谢功能活化剂在神经昏迷中的应用—————32~34

六、氯酯醒对正常及电休克记忆障碍大鼠学习记忆的作用—————35~38

七、盐酸甲氯芬酯治疗脑血管病患者认知障碍的实验和临床研究—————39~43

八、氯酯醒治疗轻中度血管性痴呆的临床观察—————43~46

九、监测 CVA 评估甲氯芬酯佐治缺血性脑血管病的疗效—————46~51

十、氯酯醒治疗急性脑梗塞后尿失禁的临床观察—————52~56

十一、盐酸甲氯芬酯胶囊（氯酯醒）治疗脑血管疾病 15 例临床观察—————56~58

十二、氯酯醒治疗脑血管疾病 78 例临床观察—————58~59

十三、盐酸甲氯芬酯胶囊治疗脑动脉硬化 33 例疗效分析—————59~62

十四、氯酯醒治疗 35 例急性脑血管病的临床观察—————62~64

十五、氯酯醒治疗脑血管病 30 例疗效观察—————65~68

十六、氯酯醒治疗老年性痴呆的临床观察—————68~71

十七、氯酯醒治疗脑血管性痴呆 66 例疗效观察—————71~74

十八、丹参、氯酯醒与大剂量三磷酸腺苷治疗肺脑病的临床观察 ———74~76

十九、醒脑静、生脉注射液合氯酯醒序贯治疗急性脑梗塞临床观察—————76~79

二十、氯酯醒治疗睡眠障碍临床应用体会—————79~81

二十一、盐酸甲氯芬酯胶囊（氯酯醒）提高儿童智力新用途—————81~83

二十二、氯酯醒胶囊治疗前列腺肥大 1 例报告—————83~84

二十三、盐酸甲氯芬酯治疗颅脑外伤后神经症综合征 13 例疗效观察—————84~85

二十四、<附录>临床使用方法参考丛书—————86~88

附录一、《注射药物应用手册》—————86~87

附录二、《实用药物指南》—————88

# 前言

## ——盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的应用研究进展与前景

吴春城

盐酸甲氯芬酯（Centrophenoxine, Meclofenoxate），商品名：脑瑞苏；曾用名：遗尿丁、氯酯醒。盐酸甲氯芬酯首先由法国国家科学研究中心（French National Research Centre）的 Thuillier 教授于 1957 年合成，其化学名称为对氯苯氧乙酸二甲氨基乙酸盐，后经世界卫生组织（WHO）命名为 **Meclofenoxate**。结构上由两部分组成：对氯苯氧乙酸盐（Pchlorphenoxyacetic acid, PC-PA）和二甲氨基乙醇（dimethylaminoethanol, DMAE）。

对氯苯氧乙酸（PCPA）结构类似于人工合成的植物生长素，能促进蛋白同化作用，促进细胞氧化还原代谢。二甲氨基乙醇（DMAE）系胆碱前体物质，早期研究认为它进入体内可作为胆碱（三甲氨基乙醇）和乙酰胆碱的原料，并可进一步促进卵磷脂的合成，而卵磷脂又是生物膜的重要组成部分。我国从 20 世纪 60 年代起开始生产该药。目前北京紫竹药业公司一直在生产该药，剂型为稳定性非常高的冻干粉针剂，量有成人剂量的 0.25g；儿童剂量的 0.1g 和新生儿剂量的 0.06g。

临床上，盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）是使用多年的中枢兴奋药，主要用于脑外伤昏迷、新生儿缺氧、精神错乱的治疗，并且可以用于控制因睡眠过深、觉醒警戒点较低引起的儿童遗尿等（故又称为遗尿丁）。随着研究的不断深入，人们发现盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）是脑细胞代谢功能赋活剂，具有清除自由基和脂褐素、促进机体代谢、保护细胞膜、增加记忆及提高智能等作用。随着上述日益深入的药理学作用的发现，该药在抗脑衰老、改进认知功能障碍、改善意识状态等方面的临床研究报告也不断涌现，临床应用范围不断扩大。

随着研究的不断深入，对盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）的基础研究方面取得了很大的进展，积累了丰富的论证依据和基础理论依据。

### 一、基础研究方面

#### 1 在“清除自由基作用”方面

机体在正常生理代谢过程中存在自由基产生和清除的动态平衡，当这种平衡受到破坏时，导致自由基产生超过机体的清除能力。过量的自由基可诱发一系列的连锁反应，如能使多肽链发生交联或断裂，引起蛋白质变性；能使氧化或还原酶活性部位的氨基酸，引起酶分子二级结构改变，致使酶失活；能促使细胞膜系统上的不饱和脂肪酸产生过氧化反应，

引起膜脂间或膜脂与膜蛋白间的交联，改变膜的理化特性；能引起核糖和碱基的氧化、DNA 链的断裂及蛋白质-DNA 交联等，从而加速细胞衰老。

在氧化应激过程中，羟自由基是化学性质最为活泼也是危害最大的活性氧物质，它与细胞内几乎每一类有机物（如糖、氨基酸、磷脂、核苷酸和有机酸等）均能发生氧化还原反应，有非常高的速度常数，破坏性极强，因此，对它的天然防御主要是通过合成新的分子，及时替代被破坏的分子。

研究表明盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）及其结构中的 DMAE 及 PCPA 部分均具有很强的羟自由基消除作用。这方面已经得到大量的肯定的论证依据，如：

A、Nagy 等经大量的实验发现，盐酸甲氯芬酯能明显减少脑内及肝脏中随年龄明显增加的不溶性蛋白质的含量，并证明此作用与盐酸甲氯芬酯清除自由基的作用有关；Nagy 等还通过实验，利用  $\text{ADP-Fe}^{2+}-\text{H}_2\text{O}_2$  系统生成的羟自由基，在该羟自由基发生系统中加入不同浓度的盐酸甲氯芬酯及其组成成分 PCPA 或 DMAE 后，经电子自旋共振法检测显示三者均具有羟自由基清除作用，且可与脯氨酸和羟基脯氨酸竞争性地发挥羟自由基清除的作用。

C、杨春水等利用 Fenton 反应系统生成羟自由基，并在反应系统中加入不同浓度盐酸甲氯芬酯同样也证实了盐酸甲氯芬酯具有羟自由基清除作用。

D、Nagy 等通过实验，用硫酸氨亚铁制造了大脑突触体膜可塑性降低的模型，并经盐酸甲氯芬酯给药后，发现盐酸甲氯芬酯可对抗亚铁离子对脑突触体膜的损害作用，提示盐酸甲氯芬酯能对抗自由基引起的膜破坏。

E、Nagy 等证实了盐酸甲氯芬酯及其 DHAE 部分在体外还具有抑制氧自由基生成的作用，并且认为盐酸甲氯芬酯对羟自由基的清除作用在体内更为重要。

F、Roy 通过实验证实了盐酸甲氯芬酯除具有直接清除自由基的作用外，尚能调节抗氧化酶的活性。在体内研究发现盐酸甲氯芬酯能提高抗氧化酶的活性，以及提高大脑、小脑及脑干三个脑区的超氧化物歧化酶（SOD）以及谷胱甘肽过氧化物酶（CSH-PER）的含量。体外研究也证实盐酸甲氯芬酯能明显升高 CSH-PER 的活性，表明盐酸甲氯芬酯能提高体内氧化酶的活性，增强机体的清除自由基能力。

## 2 在“清除细胞内脂褐素”方面

脂褐素是聚集于细胞内的棕黄色素颗粒，有自发荧光，具脂质染色特性。脂褐素随年龄增长而在体内蓄积，是细胞衰老过程中具有特征性的物质。脑内神经元脂褐素含量增高

是神经细胞受损、老化的标志之一。关于脂褐素的来源目前尚无定论，多数认为其来源于溶酶体。一般认为脂褐素的生成与自由基有关。自由基诱发脂质过氧化反应生成脂质过氧化物，形成代谢终产物丙二醛，丙二醛是极为活泼的交联剂，迅速与磷脂酰乙醇胺生成荧光色素，然后与蛋白质、肽类、脂类结合形成板层状脂褐素。

近来有报道认为，脂褐素的组成不仅包括脂质过氧化产物，而且包括糖基化产物，这些糖基化产物可能是脂褐素荧光色素的来源。脂褐素自身无毒性，但它在体内不断蓄积后，会在细胞中占据一定的空间，影响细胞正常的代谢传递功能。

自 20 世纪 60 年代起延续至今的研究结果已广泛证实，盐酸甲氯芬酯有清除细胞内脂褐素的作用。如：

A、Nandy 等报道，盐酸甲氯芬酯（脑瑞苏）能使脑内神经元中的脂褐素明显减少。Tani 等报道，盐酸甲氯芬酯能明显降低大脑皮层、海马、丘脑、基底节、中脑和脊髓等部位的脂褐素沉积。基底节神经元超微结构显示，经盐酸甲氯芬酯处理后，脂褐素出现不断扩张的空泡结构。

C、Roy 同样证实了盐酸甲氯芬酯能明显减少各脑区脂褐素沉积，与此同时还观察到盐酸甲氯芬酯能提高机体内抗氧化酶的活性，提示盐酸甲氯芬酯加速脂褐素的清除与通过它影响抗氧化酶而提高机体清除自由基的作用有关。

D、Nandy 证实了盐酸甲氯芬酯能持续性地减少大脑皮层和海马内脂褐素的蓄积，而且其作用强度与给药的持续时间有关，给药超过 5 个月后，脂褐素的减少程度最明显。进一步研究显示，盐酸甲氯芬酯抑制脂褐素的形成与其对脂质过氧化物的抑制作用有关。

E、电生理研究观察到，盐酸甲氯芬酯减少神经元内脂褐素蓄积的同时，能明显增强神经元自发动作电位，两者呈明显的负相关性，提示盐酸甲氯芬酯通过抑制氧化应激而抑制脂褐素形成，从而改善神经元的生理功能。

F、盐酸甲氯芬酯对脂褐素的清除作用在体外研究中也得到证实。

### 3 在“调节脑细胞能量代谢”方面

盐酸甲氯芬酯一直被认为是脑代谢赋活剂。脑内的能量代谢极为活跃，脑组织产生 ATP 的燃料主要是碳水化合物，其中葡萄糖最为重要。脑内葡萄糖为脑组织提供能量及构建许多简单分子及复杂分子的碳源，它至少具有以下功能：通过糖的有氧氧化，产生较多 ATP；通过戊糖磷酸途径，提供还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（ $\text{NADPH}+\text{H}^+$ ），参与氧化还原反应

及保持还原型谷胱甘肽；通过三羧酸循环快速转化为神经递质，如谷氨酸、GABA 等，及提供脂类合成的碳骨架等。

A、体内及体外脑薄片的研究表明，盐酸甲氯芬酯能刺激葡萄糖摄取，增加氧耗及二氧化碳的产生，促进脑内能量代谢。

B、盐酸甲氯芬酯影响能量代谢中的一些关键酶，影响三羧酸循环，抑制葡萄糖酵解，促进“戊糖磷酸化”通路。体外试验表明盐酸甲氯芬酯低浓度能明显增高细胞色素还原酶（CCR）和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G-6-P-DH）的活性，而高浓度盐酸甲氯芬酯能增高己糖激酶（HK）、磷酸果糖激酶（PFK）、CCR、G-6-P-DH、苹果酸脱氢酶（MDH）、谷胱甘肽脱氢酶（GDH）的活性。盐酸甲氯芬酯（1mM）不同孵育时间对酶的影响有差别，孵育 24 小时，能增加 LDH、G-6-P-DH 和 GDH 的活性，盐酸甲氯芬酯孵育 48 小时后，能增加 HK、PFK、CCR、G-6-P-DH、GDH 和 MDH 的活性，且在用药结束后 1 周，CCR 和 G-6-P-DH 的活性仍增高。这些关键酶的变化，伴随着代谢水平的改变，包括磷酸肌酐、1, 6-二磷酸果糖的增加和葡萄糖-6-磷酸的减少，表明盐酸甲氯芬酯通过调节这些酶的活性影响细胞代谢。

C、神经系统富含脂类，对调节物质代谢和细胞功能具有重要作用。体外研究显示盐酸甲氯芬酯可抑制二酯酰胆碱磷酸转移酶和溶血磷脂酰胆碱转移酶的活性，且后者对药物的作用更为敏感；盐酸甲氯芬酯在 30 mM 时能完全抑制二酯酰胆碱磷酸转移酶活性，完全抑制溶血磷脂酰胆碱转移酶的浓度仅为 5 mM。胆碱磷酸转移酶和溶血磷脂酰胆碱转移酶均是卵磷脂合成中的关键酶，盐酸甲氯芬酯介导的这种酶的抑制作用一方面可调节卵磷脂的生物合成，影响体内磷脂代谢，另一方面由于溶血磷脂酰胆碱转移酶对盐酸甲氯芬酯的作用更为敏感，且溶血磷脂酰胆碱转移酶与磷脂酶 A2 在调节溶血磷脂酰胆碱水平中发挥重要作用，盐酸甲氯芬酯对该酶的调节作用将有益于溶血磷脂酰胆碱水平的调节。

D、有研究报道老年大鼠大脑皮层内各种类型的 RNA 合成明显降低，经盐酸甲氯芬酯 100mg/kg 连续 2 月治疗后，能明显增加总 RNA 和 mRNA 的合成。

#### 4 在“保护细胞膜”方面

当外力、化学（自由基等）、衰老等各种因素导致的使对结构致密的细胞膜受到损伤，或电子传递过程中残余热诱导性损伤，使静息状态下细胞膜对单价离子（如钾、氯离子等）及水的能透性逐渐下降，引起细胞内密度的增加，随之造成酶活性降低、胞内容物脱水、蛋白质交联、代谢产物（如脂褐素等）堆积及 RNA 合成和蛋白质更新的下降等，导致一系