

文章编号:1672-3384(2005)-06-0016-06

缺血性脑血管病神经保护治疗的研究进展

【作者】 李菁

北京世纪坛医院 (北京 100038)

【中图分类号】 R969.4

【文献标识码】 B

缺血性脑血管病发病后造成血管病损和神经元损伤致死亡的病理机制是多元的,如 Ca^{2+} 超载和兴奋性氨基酸增多,也涉及 NO、自由基、腺苷、多巴胺、5-HT、钾通道及磷酸二酯酶的异常改变。其中,以 Ca^{2+} 超载及兴奋性氨基酸为主要病理变化。近几年来,人们对缺血性脑血管病造成脑损伤的研究取得了较大进展,并针对脑损伤的病因及病理机制进行了研究,提出了多种治疗方向和方法。

1 钙离子拮抗剂

正常情况下, Ca^{2+} 参与机体的多项功能活动,如各种细胞的功能调节、肌肉收缩、腺体分泌、心血管活动及神经递质释放。实验证实,在缺血性脑组织细胞钙通道开放,大量的 Ca^{2+} 内流。随缺血加重, Ca^{2+} 内流逐渐加重形成超载,激活磷酸酯酶 A_2 ,使脂质溶解,导致膜损害,缺血缺氧的脑细胞死亡^[1]。

Ca^{2+} 拮抗剂尼莫地平为二氢吡啶类 L 型通道阻断剂,该药不仅阻断 L-型通道,阻止过多的钙流入胞浆和线粒体,舒张血管,增加局部脑血流量,而且无盗血及血压下降,具有神经元保护作用,美国 FDA 已批准用于预防蛛网膜下腔出血后的神经系统损害。合成的多肽衍生物芋螺毒素为 N 型通道阻断剂,其脑保护作用是通过抑制谷氨酸的释放实现的,并非直接作用于钙通道,临床上对缺血性卒中亦有效^[2]。

对于 Ca^{2+} 拮抗剂对缺血性脑损伤具有一定保护作用的观点,也有学者不同意。比如国外大规模临床试验尚未显示其显著有效性。研究证实,细胞内 Ca^{2+} 释放是导致胞内游离 Ca^{2+} 升高的原因之一。同

时, Ca^{2+} 内流很快被钙稳定机制抵消,而 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 的神经元毒性大部分是来自胞内 Ca^{2+} 释放。现有报道,治疗肌强直的药物丹曲林 (dantrolene) 可阻断胞浆网内钙释放,对 NMDA 引起的神经元损害有良好的保护作用,亦可用于缺血性脑血管病^[3,4]。

有些钙结合蛋白如钙调素、钙蛋白酶、钙结合蛋白及热休克蛋白 S-100 等都可以在脑内表达,并与细胞内 Ca^{2+} 结合,以减少脑细胞内钙蓄积过量,此项研究已在动物实验中获得证实^[5,6]。

2 兴奋性氨基酸 (EAA) 受体拮抗剂

脑缺血缺氧过程中,脑内大量释放 EAA,谷氨酸受体的激活致胞外 EAA 持续增高。EAA 具有神经毒性作用,其兴奋性毒性作用是脑缺血死亡的重要因素。EAA 突触后受体分为两大类: NMDA 受体及非 NMDA 受体,其中最重要的是 NMDA 受体。Dizocilpine (MK-801)、氯胺酮 (ketamine) 以及苯环利定 (phencyclidine) 均为 NMDA 受体拮抗剂,而 MK-801 是其中应用最为广泛的一种。Quinaxaline (NBQX) 能通过血脑屏障,对 NMDA 受体有高度选择性亲和力,对神经元有保护作用,在大鼠局灶脑缺血模型上显示出治疗潜力^[7]。

Lubeluzole 能防止细胞外谷氨酸浓度过高,使脑梗死神经元的兴奋性正常化。动物实验证实,它能抑制谷氨酸引起的 NO 毒性。临床试验提示,对急性缺血中风病人,每天静脉注射 lubaluzole 10mg 可显著降低病人的死亡率^[8,9]。

3 自由基清除剂与抗氧化剂

实验研究表明,神经元的存活不仅依赖于钙稳

定,也需要神经元内氧化和抗氧化之间的平衡。脑缺血再灌注损伤后体内清除自由基一系列酶类如超氧化物歧化酶(SOD)及过氧化氢酶(CAT),抗氧化剂如维生素E、维生素C和糖皮质激素如甲基泼龙等作用下降,脑内氧化与抗氧化之间的平衡消除;而某些羟基、超氧阴离子、NO和过氧化氢自由基对神经元均有破坏作用,可导致神经元变性和坏死;同时也可损害细胞膜的完整性,使受体功能受损而产生急性和慢性神经元退行性变化及细胞凋亡^[10-12]。

SOD与CAT和聚乙醇结合后半衰期延长,且易通过血脑屏障改善脑低灌注状态及被抑制的氧代谢。目前有21-氨基甾类醇替柱扎特,依布硒林(ebselen)等可有效抑制一氧化氮合酶和脂质过氧化。依达拉奉是安替正林的去甲基代谢物,日本学者早年的临床研究工作显示,该药具有很强的自由基清除作用,在急性卒中治疗时静脉点滴可明显减少脑损伤和减轻卒中后遗症。目前国内正在进行该药的临床多中心双盲研究^[13]。

4 γ -氨基酪酸(aminobutyric acid, GABA, γ -氨基丁酸)受体激动剂

GABA受体激动剂用于缺血性脑损伤的实验理论依据是:①GABA能改变细胞膜传递及静息膜电位,可降低谷氨酸释放引起的去极化;②GABA能增加氯的传递,抑制电压敏感的钙通道开放;③GABA能使神经元有对抗缺血损伤的作用;④能降低细胞代谢率及氧耗量,并通过直接扩张脑血管,增加脑血流量。应用GABA受体激动剂毒蝇蕈醇(muscimol)或合用MR-801能有效抵抗脑缺血损伤。非氨脂(felbamate)是兼有NMDA受体拮抗剂和GABA受体兴奋作用的抗癫痫药,对急性缺血性脑损伤有较好神经保护作用^[14-16]。

5 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂

NO并不存于神经元的突触囊泡中,在生理浓度时可保护神经元。当受到兴奋性刺激时便从神经元或胶质细胞中弥散出来。脑缺血时有大量NO释放,远超出生理浓度,对神经元具有破坏作用。对脑缺血的损伤主要为3个方面:①脑缺血后谷氨酸释放

增加,激活NMDA受体,使细胞内 Ca^{2+} 超载,激活NOS,致神经元毒性。②自由基损伤。③NO直接损伤神经元,破坏膜脂质,使细胞膜失去完整性。

NOS抑制剂(NOSI)对卒中神经元病变可提供70%的保护,目前开发的7-硝基咪唑(7-nifroindagole)对动物神经元损伤有保护作用;氨基胍(aminoguanidine)可减轻局灶性缺血损伤,由于可对抗谷氨酸的毒性作用,目前公认为NOSI也可用于慢性神经退行性病变,如老年痴呆症、帕金森病和Huntington病等^[17]。

6 胞磷胆碱(citicoline)

为核苷衍生物,该药用于膜的生物合成,神经细胞膜上卵磷脂前体,有较强的抗氧化作用,既能清除自由基,又能稳定细胞膜,促进有修复作用的脑区乙酰胆碱合成,故有双重神经保护作用,亦可恢复缺血膜磷脂合成,抑制磷脂酶 A_1 A_2 活性,减少花生四烯酸聚集,增加脑血流量,减少乳酸合成,恢复脑内酶的活性。经多年临床观察,已证实对缺血性脑血管病有肯定疗效,而未发现有严重副作用。但对脑内出血急性期,则不宜用大剂量^[18]。

7 雌激素(estrogen)

在缺血性脑损伤时,雌激素已被证实起有效的神经保护作用,而且可有效地对抗缺血产生的脑损伤;另外从卒中的发病率及治疗效果中性别的分析提示,雌激素的因素影响了卒中的发展和治疗的终极效果。最近已发现激素能延缓病情,增强外伤和慢性神经疾患和精神疾患的恢复。实验和临床均证实外生或内生雌激素均有神经保护作用^[19]。

雌激素不仅对雌性动物且对雄性动物亦一样有保护作用。其机制可能有:①改善脑血循环,增加脑血流量,减轻脑损害;②改善脑缺血时神经细胞突的紧密性,防止神经细胞缺失,促进神经细胞修复;③降低脑缺血时谷氨酸的释放,阻滞细胞外 Ca^{2+} 内流,从而减轻谷氨酸和NMDA受体介导的兴奋毒性损伤;④抑制 β 淀粉样变性,减轻神经细胞损伤^[20]。

目前的研究证实,雌二醇不仅在卒中发生之后,

而且在卒中事件之前同样有神经保护作用,对患者观察发现,雌激素的神经保护作用远远超过动物实验效果。作者建议雌激素的治疗时间窗为发病后3h,推荐剂量 $100\mu\text{g}/\text{kg}$,时间窗也可延至6h,剂量可达 $500\sim 1\,000\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[20]。

8 腺苷(adenosine, A)转运抑制剂

腺苷对神经元有保护作用,它可限制脑神经元损伤的扩展。其作用于突触前 A_1 受体使兴奋性氨基酸释放减少,突触后 A_1 受体激活可稳定细胞膜; A_2 受体激活扩张微血管,增加血流量,同时抑制血小板、中性粒细胞的聚集。腺苷转运抑制剂HWA285、GP-668是一类重要的神经保护剂。 A 受体激动剂丙戊茶碱(propentofylline)能抑制细胞摄取 A ,增加细胞外液 A 的浓度,减少细胞外谷氨酸的浓度。而长春西汀对缺血、缺氧引起的脑血管疾病有效,可减少梗死范围,保护海马神经元不受缺血损伤。 A 也可通过激活嘌呤受体(A_1 , A_2 , A_3)影响神经元和胶质细胞的功能^[21]。

A 的神经保护作用,通过激活 A_1 受体,增加 K^+ 外流和开放 Cl^- 通道,稳定静息膜电位,使 Ca^{2+} 内流减少。选择性激动剂ADAC对脑缺血损害有明显的治疗作用^[22]。

9 神经节苷脂(monoganglioside, GM-1)

GM-1是位于细胞膜上含糖脂的唾液酸,在中枢神经系统含量特别丰富,在正常神经元的发育和分化中起重要作用。它为EAA受体拮抗剂,外源性GM-1能通过血脑屏障,并能有效地进入神经元胞膜,稳定膜上各种酶活性,保护线粒体,加强神经生长因子促生长作用,还可拮抗EAA的神经毒性作用,但不影响其正常生理反应。

Mayer等对GM-1随机双盲对照研究表明,它能明显改善脑梗塞患者神经系统障碍,起病后48h内给予GM-1治疗,疗效最佳,且有量效关系^[23]。

10 神经营养因子(neurtrophic factors, NTF)

脑缺血损伤后有大量神经保护因子的基因表达增加,其中包括神经营养因子等,它们在缺血的自我保护中起重要作用。NTF包括神经生长因子

(NGF)、脑衍生神经营养因子、胶质细胞活性营养因子、运动神经元营养因子等。因为所有神经营养因子均不能通过血脑屏障(BBB),只有直接注入脑内才有神经元保护作用。但近几年各种体内外实验发现,在缺血性损伤后,BBB受损,通透性增加,故认为NGF-1在脑缺血损伤发生后能通过BBB,起神经保护作用^[24]。

经鼻给药是近年发明的一种中枢神经系统的给药途径,由于它具有方便,无创,起效快,全身不良反应小,肝脏首过效应低,利于患者院外治疗等优点,近几年已引起许多学者的关注^[25]。

11 钾通道开放剂(potassium channel opener)

神经元内 Ca^{2+} 浓度不仅由钙通道控制,也间接受钾通道调控。钾通道开放剂使细胞内 K^+ 外流,致膜超极化和电压依赖性钙通道失活,使入膜的 Ca^{2+} 减少,而降低胞内钙水平^[26]。

临床上现用的钾通道开放剂如吡那地乐(pinacidil)、尼可地乐(nicorandil)和左色满卡林(levromaklim)和氟芬那酸(flafenanic acid)都有神经元保护作用。氟吡啶(floperitine, Flup)对神经元钾通道有开放作用,且能使G蛋白激活的内向整流钾通道开放,导致神经元静息膜电位的稳定化,间接抑制NMDA受体。Flup将为寻找新型神经保护剂开辟新的思路^[27]。

12 钠通道阻断剂

正常 Na^+ 通道具有在神经元的胞体,轴突和树突内传播信息(动作电位)的作用。但持久的 Na^+ 内流和去极化可导致脑缺血损害加重。有3种电压依赖型钠通道:I型钠通道主要分布在新皮质、前脑,II型分布在脑的其他部位;III型脑发育的早期阶段有明显的表达^[28]。

Na^+ 通道阻断剂对全脑和局灶性脑缺血有神经保护作用。利鲁唑(riluzole)在不产生副作用的剂量下,可对大鼠脑中动脉结扎的脑缺血模型有效;其神经保护作用主要是 Na^+ 阻断剂对缺氧引起的脑白质损伤有效,这对某些脑白质损伤严重的中风和颅脑外伤的治疗有明显的优势。利法利嗪(lifarigi-

ne) 虽然对其他离子通道有作用,但主要是 Na^+ 通道阻断,因此也用于治疗卒中,并获一定疗效。局麻药利多卡因和经典钠通道阻断药苯妥英钠等对脑缺血也有一定的保护作用^[29,30]。

13 α 受体阻断剂

α -双氢麦角隐亭 (α -dihydroergocryptine, α -DHEC) 为 α 受体阻断剂,动物实验和临床观察均表明, α -DHEC 对缺血诱发的神经元损伤有保护作用。近年来已用于临床作为缺血性脑血管病的防治,其主要作用机制与其 α 受体阻断作用,解除脑血管痉挛和增加脑血流量等因素有关。同时其神经保护机制可能与核因子 kB ($\text{NF}-\text{kB}$) 的激活有关。

实验证实,脑缺血 1、3、6 和 12h 均伴有 $\text{NF}-\text{kB}$ 活性减弱。其中以缺血 3h 尤为显著,且发现有继发的神经凋亡。 α -DHEC 可增强 $\text{NF}-\text{kB}$ 活性作用,而 $\text{NF}-\text{kB}$ 激活可减弱许多有害刺激,如氧自由基、化疗药物、缺血缺氧及 HIV-1 感染等诱发的组织损伤和细胞凋亡,从而起神经保护作用^[31]。

14 阿片类受体拮抗剂和激动剂

研究证实,内源性阿片肽在急性缺血性脑损伤中可能具有重要的病理生理作用。在大鼠缺血模型上发现,阿片类受体拮抗剂纳络酮能逆转轻中度脑缺血引起的电生理变化。大剂量的纳络酮能与阿片受体亚型结合而表现出 δ 和 κ 受体阻断作用。近期实验发现,阿片类 κ 受体激动剂 CC-997 能明显缩小大鼠局灶性脑缺血后的梗塞灶,脑水肿也相应减轻,推测可能与其在体外实验中显示的抑制 Ca^{2+} 内流及 EEA 毒性有关^[32]。

15 血小板激活因子 (platelet activating factor, PAF) 拮抗剂

PAF 是由多种细胞,包括白细胞,血小板和内皮细胞产生的一种烷基磷脂。已证明 PAF 可降低脑血流量、破坏血脑屏障,对神经细胞有毒化作用。而有实验证实,PAF 在缺血性脑损伤的病理生理作用,可能通过部分调节 Ca^{2+} 内流的特异性受体所介导。银杏内酯 (BN52021) 为一种天然有效的 PAF 拮抗剂。在实验中发现它可使大鼠皮层血流量增加。

几种不同结构的天然或合成的 PAF 拮抗剂均可使大鼠前脑缺血性病理变化减轻。一种 PAF 拮抗剂 apafant 能减小大鼠大脑中动脉阻塞导致的梗塞范围^[33]。

16 阿司匹林 (acetylsalicylic acid, ASA)

实验证实,ASA 可使大脑中动脉栓塞所致脑损伤面积较对照组明显缩小,并且可以减轻脑水肿。其可能机制包括:①使血内前列环素 I_2 /血栓素 A_2 比明显升高,减轻脑损伤时炎症反应以减轻脑损伤。②ASA 还可减少自由基产生,改善能量代谢。其可能通过抑制环氧酶,降低花生四烯酸代谢,从而减少自由基生成。有实验证实,ASA 还可在蛋白翻译水平促进铁蛋白生成,铁蛋白与游离铁离子结合,可减少胞液内游离铁离子,从而减少氧自由基生成,进而减轻线粒体损伤,使 ATP 合成增加。③抑制 NO 产生^[34]。

随着对 ASA 研究的不断深入,对其给药的最佳时间、用药剂量仍有争议,但多数研究结果认为,ASA 预处理有明显脑保护作用^[35]。

应用神经保护剂来治疗缺血性脑血管病一直是临床神经科医生努力的课题。虽然动物实验已证实多种药物可减轻脑缺血的损伤并延缓细胞凋亡的发展,但在临床上趋于成熟的药物还不多,有些临床试验令人失望。因此,对神经元保护剂的研究还须开辟新思路,开拓新的研究方式和方法,努力获得更多的新的可用于临床的神经元保护剂。

【参考文献】

- [1] Matsuda T, Ankarcrona N, Gakuma K, et al. SEA0400, a novel and selective inhibitor of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, attenuates reperfusion injury in vitro and in vivo cerebral ischemic models. J Pharmacol Exp, 2001, 298(1): 249 ~ 256
- [2] Rod MR, Auer RN, et al. Combination therapy with nimodipine and dizocilpine in a rat model of transient forebrain ischemia. Stroke, 1992, 23(5): 725 ~ 732
- [3] Kobayashi T, Mori Y. Ca^{2+} channel antagonists and neuroprotection from cerebral ischemia. Eur J Pharmacol, 1998, 363(1): 1

~ 15

- [4] Zapater P, Moreno J, Horga JF. Neuroprotection by the novel calcium antagonist PCA50938, nimodipine and flunarizine, in gerbil global brain ischemia. *Brain Res*, 1997, 772(1~2): 57~62
- [5] Frandsen A, Schousboe A. Dantrolene prevents glutamate cytotoxicity and Ca^{++} release from intracellular stores in cultured cerebral cortical neurons. *J Neurochem*, 1991, 56(3): 1075~1078
- [6] Mody I, MacDonald JF. NMDA receptor - dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca^{2+} release. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16(10): 356~359
- [7] Smith SE, Meldrum BS. Cerebroprotective effect of a non - N - methyl - aspartate antagonist, GYKI 52466, after focal ischemia in the rat. *Stroke*, 1992, 23(6): 861~864
- [8] Li ZZ. Progress in glutamate and antitoxicity of glutamate in cerebral ischemia. *Foreign Med Sci Sect Cerebrovasc Dis (国外医学脑血管病分册)*, 1995, 3(4): 171~174
- [9] Lysko PG, Yue TL, Gu JL, Feuerstein G. Neuroprotective mechanism of (+)SKF10047 in vitro and in gerbil global brain ischemia. *Stroke*, 1992, 23(9): 1324
- [10] Schmid - Elsaesser R, Hungerhuber E, Zausinger S, et al. Neuroprotective effects of novel brain - penetrating antioxidant U - 101033E and spin - trapping agent alpha - phenyl - N - tert - butyl nitron (PBN). *Exp Brain Res*, 2000, 130(1): 60~66
- [11] Squire IB, Lees KR, Pryse - Phillips W, et al. Efficacy and tolerability of lifarizine in acute ischemic stroke. *Ann NY Acad Sci*, 1995, 765: 317~318
- [12] Sano M, Ernesto CH, Thomas RG, et al. A controlled trial of seligiline alpha - tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New Engl J Med*, 1997, 336(11): 1216~1222
- [13] Cui J, Holmes EH, Greene TG, et al. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain. *FASEBJ*, 2000, 14(7): 755~967
- [14] Ddmerle C, Pallardy C, Gillard V, Roubdr V, Marin JG, et al. In vitro antioxidant neuroprotective activity of BN80933 a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation. *J Neurochem*, 2000, 74(5): 2079~2086
- [15] Lyden PD, Hedges B. Protective effect of synaptic inhibition during cerebral ischemia in rats and rabbits. *Stroke*, 1992, 23(10): 1469~1470
- [16] Sternau LL, Lust WD, Ricci AJ, et al. Role for gamma - aminobutyric acid in selective vulnerability in gerbils. *Stroke*, 1989, 20(2): 281~287
- [17] Stribos P. Nitric oxide in cerebral ischemic neurodegeneration and excitotoxicity. *Crit Rev Neurobiol*, 1998, 12(3): 223~243
- [18] Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001, 57(9): 1595~1602
- [19] Dhandapani KM, Brann DW. Estrogen - astrocyte interactions: implications for neuroprotection. *BMC Neurosci*, 2002, 3(1): 6
- [20] James W, Simpkins, Shao Hua - Yang, et al. Estrogen - like compounds for ischemic neuroprotection. *Stroke*, 2004, (Suppl.): S2648~S2651
- [21] Bischofberger N, Jacoobson KA, Von Lubitz DK. Adenosine A1 receptor against as clinically viable agents for treatment of ischemic brain disorder. *Ann NY Acad Sci*, 1997, 825: 23~29
- [22] Abbracchio MP, Ceruti S. Modulation of apoptosis by adenosine in the central nervous system; a possible role for the A3 receptor. *Ann NY Acad Sci*, 1997, 825: 11~22
- [23] Mayer SA, Pulsinelli WA. Failure of GM1 ganglioside to influence outcome in experimental focal ischemia. *Stroke*, 1992, 23(2): 242~246
- [24] Abe K. Therapeutic potential of neurotrophic factors and neural stem cell against ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(10): 1393~1408
- [25] 赵红梅, 刘新峰. 脑保护剂 - 神经营养因子的给药途径. *中华神经科杂志*, 2003, 36(3): 225~226
- [26] Wind T, Prehn JH, Peruche B, et al. Activation of ATP - sensitive potassium channels decreases neuronal injury caused by chemical hypoxia. *Brain Res*, 1997, 751(2): 295~299
- [27] Zang HL, Bolton TB. Two types of ATP - sensitive potassium channels in rat portal vein smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 1996, 118(1): 105~114
- [28] Talor CP, Meldrum BS. Na^+ channels as targets for neuroprotective drugs. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16(9): 309~316
- [29] Carter AJ. The importance of voltage - dependent sodium channels in cerebral ischemia. *Amino Acids*, 1998, 14: 159~169
- [30] Spinnewyn B, Cornet S, August M, et al. Synergistic protective effects of antioxidant and nitric oxide synthase inhibitor in transient focal ischemia. *Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(2): 139~143

(下转第10页)

- [6] Ugawa T, Kakuta H, Moritani H, et al. Experimental model of escape phenomenon in hamsters and the effectiveness of YM-53601 in the model. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(6): 1572 ~ 1578
- [7] Sawada M, Matsuo M, Seki J. Inhibition of cholesterol synthesis causes both hypercholesterolemia and hypocholesterolemia in hamsters. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(12): 1577 ~ 1582
- [8] Binet J, Thomas D, Benmbarek A, et al. Structure activity relationships of new inhibitors of mammalian 2,3-oxide squalene cyclase designed from isoquinoline derivatives. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(3): 316 ~ 329
- [9] 林湘玉. 抗动脉粥样硬化药物治疗概述. *海峡药学*, 2005, 17(1): 83 ~ 84
- [10] Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, et al. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. An appraisal. *J Lipid Res*, 1999, 40(12): 2143 ~ 2157
- [11] Irvab H. Oxidized Low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified? *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(1): 1 ~ 9
- [12] Wagberg M, Jansson A H, Westerlund C, et al. N,N-diacetyl-L-cystine (DiNAC), the disulphide dimer of N-acetyl-L-cysteine, inhibits atherosclerosis in WHHL rabbits: evidence for immunomodulatory agents as a new approach to prevent atherosclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(1): 76 ~ 82
- [13] Willson T M, Brown P J, Sternbach D D, et al. The PPARs: form orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem*, 2000, 43(4): 527 ~ 550
- [14] Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk. *J Cardiovascular Risk*, 2001, 8(4): 203 ~ 210
- [15] Ricote M, Li A C, Willson T M, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative modulator of macrophage activation. *Nature*, 1998, 391: 79 ~ 82
- [16] Takai S, Sakaguchi M, Jin D, et al. Different angiotensin-II-forming pathways in human and rat vascular tissues. *Clin Chim Acta*, 2001, 305(1-2): 191 ~ 195
- [17] Akahoshi F, Ashimori A, Sakashita H, et al. Synthesis, structure-activity relationships and pharmacokinetic profiles of nonpeptidic difluoromethylene ketones as novel inhibitors of human chymase. *J Med Chem*, 2001, 44(8): 1297 ~ 1304
- [18] Robl J A, Sulsky R, Sun C Q, et al. A novel series of highly potent benzimidazole-based microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J Med Chem*, 2001, 44(6): 851 ~ 856
- [19] Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Inter Med*, 2000, 247(3): 349 ~ 358
- [20] Ogita H, Isobe Y, Takaku H, et al. Synthesis of potent and selective inhibitors against the proliferation of human coronary artery smooth muscle cell. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(2): 117 ~ 121
- [21] Draijer R, Volger O L, Dahlmans V E, et al. HOE402 lowers serum cholesterol levels by reducing VLDL-lipid production, and not by induction of the LDL receptor-deficient mice. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(9): 1755 ~ 1761
- [22] 李后开, 戴敏. 内皮细胞炎症反应在动脉粥样硬化研究中的应用. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 12(5): 607 ~ 610
- [23] Chong, Bachenheimer. Treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. *Drugs*, 2000, 60(1): 67 ~ 85
- [24] Sakashita N, Miyazaki A, Takeya M, et al. Localization of human acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 (ACAT-1) in macrophages and in various tissues. *Am J Pathol*, 2000, 156(1): 227 ~ 236
- [25] Chang C, Sakashita N, Ormrod K, et al. Immunological quantitation and localization of ACAT-1 and ACAT-2 in human liver and small intestine. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 28083 ~ 28092
- [26] Lu X, Lin S, Chang C, et al. Mutant acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase devoid of cysteine residues remains catalytically active. *J Biol Chem*, 2002, 277(1): 711 ~ 718
- [27] 赵志刚, 张星虎, 张石革. 当代神经精神科用药选择. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 11
- [28] 马骁, 黎莉, 管益君, 等. 虫草复方制剂对动脉粥样硬化的作用机制. *山东大学学报(医学版)*, 2005, 43(1): 54 ~ 56
- [29] 刘晓辉, 洪斌. 抗AS的新靶位-高密度脂蛋白受体SR-BI. *国外医药抗生素分册*, 2003, 24(2): 70 ~ 73

(上接第20页)

- [31] 郑淑秋, 李彤, 林穗珍, 等. Alpha-DHEC神经保护作用依赖核因子Kappa B的激活. *药学报*, 2000, 35(12): 898 ~ 901
- [32] Dalkara T, Namer IJ, Onur R, Zileli T. Intravenously and iontophoretically administered naloxone reverses ischemic changes in rat hippocampus. *Stroke*, 1989, 20(8): 1059 ~ 1064
- [33] Bielenberg GW, Wagener G, Beck T. Infarct reduction by the platelet activating factor antagonist apafant in rats. *Stroke*, 1992, 23(1): 98 ~ 103
- [34] Kuhn M, Muller T, Buttner T, et al. Aspirin as a free radical scavenger: consequences for therapy of cerebrovascular ischemia. *Stroke*, 1995, 26(10): 1959 ~ 1960
- [35] Oberle S, Polte T, Abate A, et al. Aspirin increase ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway. *Circ Res*, 1998, 82(18): 1016 ~ 1020