

西洛他唑防治脑卒中的研究进展

徐晓玉 综述 张乐 杨期东 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:西洛他唑(CZ)能够提高细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,并主要由cAMP介导实现抗血小板聚集等作用。研究发现该药能降低脑卒中风险,减少卒中复发,改善卒中患者预后,其有效性和安全性已得到证实。

关键词:西洛他唑;脑卒中;防治

西洛他唑(cilostazol, CZ)通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶-3(cyclic nucleotide phosphodiesterase-3, PDE-3)活性和抑制环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)降解,使血小板和血管内皮细胞等的cAMP水平增高,从而可逆地抑制血小板聚集、抗血栓形成、抑制血管平滑肌细胞增殖和保护血管内皮细胞。目前认为脑卒中的发病机制主要是血管狭窄及在动脉粥样硬化的基础上出现血栓形成等,血小板聚集被认为是该病理过程中的重要步骤,抗血小板聚集及调脂是脑卒中治疗重要的基本法则。西洛他唑作为后起的抗血小板聚集药,受到越来越多的重视。本文拟就西洛他唑在脑卒中防治中的临床应用做一综述。

1 西洛他唑的药理特性和作用机制

西洛他唑的分子式为C₂₀H₂₇N₅O₂,相对分子质量为369.47,其化学名称为6-[4-(1-环己基-1H-戊四唑-5)丁氧基]-3,4-二氢-2(1H)-噻啉酮,其体内代谢过程符合二室模型,血浆蛋白结合率高达95%以上^[1]。西洛他唑经口服给药后3 h达到最高的血药浓度,24 h内出现最大抗血小板聚集作用,该作用存在浓度依赖性^[2],通常在48 h内排出体外。

西洛他唑的作用机制包括以下几点:①使富PDE-3的细胞如血小板、血管平滑肌细胞、内皮细胞、心肌细胞的cAMP水平上升,抑制血小板膜糖蛋白的表达,阻滞了部分血小板的活化,使得血小板的黏附、聚集能力下降而造成,从而达到抗血小板聚集与抗血栓形成的作用^[3],该作用不干扰保护性前列腺素的产生。②血管平滑肌细胞内cAMP水平增高

而阻断钙离子释放,激活神经源性一氧化氮合酶,抑制血管平滑肌细胞收缩^[4,5]。③抑制血管内膜基质蛋白酶,减少细胞外基质成分分解,防止动脉硬化形成,稳定斑块。④抑制各种生长因子诱导的血管平滑肌细胞增殖,延缓血管狭窄的发展^[6]。⑤促使cAMP增加,减少肝细胞内极低密度脂蛋白和甘油三酯的分泌,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,对抗动脉粥样硬化的形成。因此西洛他唑在临床上被广泛应用于预防血栓形成、血管狭窄及动脉粥样硬化性改变。

2 动物实验

对于小鼠脑缺血模型的研究发现,在缺血的早期使用西洛他唑对于减轻缺血后24 h的神经症状、减小脑梗死范围和缓解脑水肿有意义,提示其对于急性脑缺血损伤有保护作用^[7,8],可能的机理是:西洛他唑改善细胞内外离子分布而减轻细胞毒性水肿、抑制凋亡和氧化损伤^[9];另一方面西洛他唑能升高内皮型一氧化氮合酶水平并降低诱导型一氧化氮合酶水平^[10],上调一氧化氮及脂联素水平^[11],持续增加缺血灶周边区脑血流量及血流速度,改善缺血区的再灌注,从而对微血管内皮细胞损伤形成保护作用,该作用是阿司匹林所没有的^[10]。西洛他唑能防止吸烟对小鼠脑血管内膜的损害,维持脑血管舒张,并干预动脉粥样硬化的发生发展,而阿司匹林不具备这样的作用^[12]。有研究发现西洛他唑与尼莫地平连用,能有效减轻蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)模型小鼠脑血管痉挛^[13],不过对于狗SAH模型的研究显示单用西洛他唑即可有此效果^[14]。

西洛他唑通过磷酸化途径上调慢性脑缺血模型

收稿日期:2012-11-20;修回日期:2013-01-18

作者简介:徐晓玉(1987-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管病的研究。

通讯作者:张乐(1976-),男,苗族,副主任医师,副教授,医学博士,主要从事脑血管病的研究。E-mail:zldzld@163.com。

大鼠 Bcl-2 基因和 COX-2 基因表达,从而抑制神经细胞凋亡,纠正认知功能损害^[15,16]。对易发脑缺血模型小鼠的研究认为西洛他唑可以减少缺血再灌注损伤后海马 CA1 区神经元的缺失,提高该区胰岛素样生长因子-1 受体数量,从而改善记忆功能^[17]。

3 西洛他唑用药安全性

西洛他唑的安全性已经经动物实验和临床实验证实。对脑梗死模型小鼠的研究还发现,西洛他唑能纠正无复流损害及出血倾向,从而显著减少卒中模型溶栓治疗的出血风险^[18-20]。西洛他唑是唯一能有效防止脑梗死患者康复期深静脉血栓形成的抗血小板聚集药^[21]。在有效抑制血小板聚集的前提下,口服阿司匹林和氯吡格雷 7 d 后出血时间显著延长,而服用西洛他唑后无显著改变,提示西洛他唑对出血时间和出血模式无明显影响^[22]。CASTLE 研究表明,长期口服西洛他唑不会显著增加心脏事件风险,西洛他唑与其他抗血小板药联用能加强对脑血管事件的预防作用,而且导致梗死后出血的风险比阿司匹林要低^[23],也有研究认为西洛他唑用于缺血性卒中的二级预防优于阿司匹林^[24],特别是对于存在阿司匹林抵抗的患者,合用西洛他唑能够提高抗血小板聚集作用^[25]。

4 西洛他唑在脑血管病中的应用

西洛他唑最初应用于慢性周围动脉闭塞性疾病的治疗,在后期实验和临床应用中逐渐发现本药对于减少经皮冠状动脉介入治疗术后患者冠脉再狭窄有明确的意义,并能有效减轻术后脑卒中风险^[26,27],西洛他唑防止 2 型糖尿病患者大血管病变及糖尿病性周围神经病的作用也逐渐见诸报道^[28,29]。2012 年最新的美国胸科医师学会 (ACCP) 抗栓指南 (第九版) 中,已将西洛他唑 (100 mg, 每日 2 次) 作为 1A 级证据推荐用于有非心源性缺血性卒中病史或短暂性脑缺血发作 (TIA) 病史的卒中及 TIA 患者的治疗^[30]。

4.1 脑梗死

西洛他唑卒中预防研究 (Cilostazol Stroke Prevention Study, CSPS) 以脑梗死复发为主要终点事件,其次是心肌梗死、颅内出血、短暂性脑缺血发作、心绞痛、肺栓塞、下肢静脉血栓形成及死亡,随访 2 年,西洛他唑组有 30 例脑梗死复发,安慰剂组有 57 例 (非致死性脑梗死),提示西洛他唑组脑梗死复发的相对危险度显著较低,CSPS 研究表明西洛他唑在缺血性卒中的二级预防中可获益,并且不增

加出血风险^[31]。该实验还发现西洛他唑能有效改善小血管病变,并扮演着血管神经保护剂的角色^[14]。另外,该研究还提供了一种新的观点,认为脑梗死慢性期患者服用西洛他唑,能有效减轻日本脑梗死患者肺炎的发病率^[32]。

黄一宁等^[33]进行了一项随机双盲的前瞻性研究 (CASISP),将 720 例入组患者随机分为两组,分别使用阿司匹林、西洛他唑治疗,结果显示两药均能减少卒中复发率且没有明显差异,但西洛他唑组的出血性并发症发生率明显较低,提示西洛他唑对于出血风险较高的脑梗死患者较为适宜。

CSCP 二期纳入了日本 278 家医院的 2681 名药物治疗患者,其中西洛他唑组 1337 例,阿司匹林组 1335 例。实验以各种类型的卒中发作为终点事件,随访 1~5 年,发生终点事件的例数分别为:西洛他唑组 82 例,阿司匹林组 119 例,西洛他唑组因发生各种卒中事件需要住院的病例明显低于阿司匹林组。研究认为西洛他唑在缺血性卒中的二级预防方面不比阿司匹林差,且更少发生出血事件,可长期服用^[34]。

最近的报道指出,西洛他唑与阿司匹林合用,能够显著减缓非心源性脑梗死急性期神经功能恶化,并且比单用阿司匹林保持更好的功能状态^[35]。在一项涉及 104 个卒中后患者的实验中,受试者服用西洛他唑 8 周后,Barthel 指数、mRS 评分等均有显著改善^[36]。CAIST 实验引入了 NIHSS 评分和 mRS 评分,经过 90 d 的服药治疗后,分析西洛他唑组 (200 mg/d) 和阿司匹林组 (300 mg/d) 两项评分的改善情况,发现使用西洛他唑的安全性和有效性都明显较优^[37]。故目前认为使用西洛他唑对非心源性脑梗死患者进行卒中二级预防比阿司匹林更安全有效^[34,38,39],部分学者认为西洛他唑有望替代阿司匹林用于缺血性卒中的治疗及预防^[40]。

4.2 脑动脉硬化与狭窄

Rotterdam 研究发现颈动脉内-中膜厚度 (carotid intima-media thickness, cIMT) 增加患者发生卒中危险增加 34%^[41]。大阪颈动脉 IMT 和无症状性脑梗死事件实验针对 2 型糖尿病和无症状性脑梗死患者进行研究^[42],随访 (3.2 ± 0.5) 年,分析了西洛他唑组 (43 例,100~200 mg/d,口服) 与对照组 (46 例) cIMT 的变化情况,结果显示西洛他唑组患者的 cIMT 与基线厚度相比几乎无变化 (-0.00 ± 0.16) mm,对照组 cIMT 增加 (0.18 ± 0.19) mm,

差异有统计学意义,提示西洛他唑有稳定 2 型糖尿病患者 cIMT 的效应,并可能预防无症状性脑梗死的发生。西洛他唑预防糖尿病相关的动脉硬化的研究(DAPC 实验)通过了和阿司匹林组的对比,发现西洛他唑能够强有力的防止 cIMT 增厚^[43]。国内有学者进行了相似的研究^[44],发现多发脑梗死患者经西洛他唑规范化治疗 6 个月后颈总动脉内-中膜厚度无明显变化,脑血流灌注增加。

西洛他唑颅内症状性动脉狭窄试验(TOSS)将 135 例大脑中动脉 M1 段或基底动脉狭窄并有急性症状的患者随机分为 2 组,一组接受西洛他唑 200 mg/d 口服,另一组给予安慰剂,所有患者均口服阿司匹林 100 mg/d;入组时和 6 个月后分别采用磁共振血管成像(MRA)和经颅多普勒(TCD)对颅内动脉狭窄程度进行评价,主要转归指标为 MRA 所示症状性颅内动脉狭窄的进展,次要转归指标为临床事件和 TCD 所示的狭窄进展,结果西洛他唑组症状及相关观测指标均明显改善,说明西洛他唑有可能防止颅内动脉狭窄的进展^[45]。国内有学者将 68 例半年内有脑缺血发作的患者随机分为西洛他唑治疗组和阿司匹林治疗组,并用 MRA 及 TCD 观测相应指标,随访 12 个月,发现西洛他唑组患者脑血管心脏收缩末期血流峰值明显高于阿司匹林组,能够较好改善缺血区灌注^[46]。还有学者使用 MRA 及数字减影血管造影对颅内动脉狭窄患者用药前后血管情况进行评价,得出了一致的结论^[47]。还有学者的研究证实西洛他唑对于防止颈动脉支架植入术后再狭窄有意义^[48]。

4.3 常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病

常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是一种严重的脑小动脉血管病,患者脑小动脉血管内膜受损,血管平滑肌基底膜出现颗粒状沉积物,从而反复出现皮层下缺血性脑卒中发作表现。国外早期的研究就认为西洛他唑对于小血管病变有改善作用,并扮演着血管的神经保护剂角色^[49]。国际上没有对本病有效的治疗报道,国内有学者尝试用西洛他唑治疗 CADASIL 两个家系的先证者,两位患者脑卒中发作均有减少,取得了一定疗效^[50]。

4.4 认知功能

国内有学者将多发性脑梗死后 62 例记忆力减

退患者(均已服阿司匹林 3 个月以上)随机分为对照组和治疗组,均使用简易精神状态检查量表评价记忆力状况,治疗组用口服西洛他唑代替阿司匹林,规范治疗 6 个月后,分析两组患者记忆力改善情况,结果显示治疗组患者 MMES 总评分有显著改善,故认为西洛他唑对多发性脑梗死患者认知功能的改善有意义^[44]。国外的研究也得出类似的结论^[36]。

4.5 蛛网膜下腔出血的辅助治疗

日本学者对 26 例蛛网膜下腔出血的辅助治疗(SAH)术后患者予以西洛他唑(200 mg/d)治疗 2 周,与各项条件匹配的 24 例对照组患者就血管痉挛发生程度及频率、缺血损害发生率和血管痉挛症状等进行了分析,结果显示西洛他唑能有效减轻 SAH 后脑血管痉挛^[51]。最近有学者研究了发病后 72 h 内 Hunt&Hess 评分 4 分以下的 100 例 SAH 患者,发现经过西洛他唑干预治疗的患者 mRS 改善明显优于空白对照组^[52]。

4.6 其他

日本学者曾报道 1 例发生卒中 1 年半后出现重度抑郁的老年患者,汉密尔顿量表(HAM-D)评分为 22 分,该患者使用米那普伦一周没有任何效果,停药加用西洛他唑 100 mg/d 后,在第 4 天症状明显好转,HAM-D 评分为 4 分,用药 10 d 因为不良反应停用西洛他唑,后一周抑郁症状再次出现,HAM-D 评分 14 分。研究者推测可能是西洛他唑升高了 cAMP 含量,从而影响第二信号系统,改善了抑郁症状^[53]。但目前没有深入研究或其他病例报道。另外还有学者报道西洛他唑改善了卒中后患者的吞咽功能^[54],不过这可能与西洛他唑舒张微血管、改善病灶周围局部循环有关。

5 用药中注意的问题

尽管西方也有关于西洛他唑的用药研究,但是目前西洛他唑的临床实验主要分析的是东亚地区(特别是中日两国)患者的疗效反应^[55],部分实验涉及的人数较少,覆盖人群不够广泛,设计的观察指标互不相同,因此还有待进一步深入研究。另外实验发现西洛他唑用药过程中存在心悸、头痛等不良反应,部分受试者因此退出实验。不过研究认为服用西洛他唑后头痛的发生可能与其扩张血管的效应有关,这可以通过减少用药起始剂量来避免和减轻^[46],也即在最初口服西洛他唑 50 mg/次、每天 2 次,4 d 后加量到 100 mg/次、每天 2 次,使用该递增方案能明显减少头痛的发生,优于标准给药方

案^[56]。西洛他唑的用药成本较高,即使是按照寿命成本计算,也是一个较大的经济负担,这给临床推广带来了一定困难^[57]。

6 结语

西洛他唑作为目前唯一的具有血管扩张作用的新型抗血小板聚集药物,具有生物活性多样、功能广泛、出血风险低、治疗效果明确、利于后期康复等特点,在脑卒中防治中的临床应用逐渐受到重视。不过目前的研究还存在着样本量小、覆盖人群单一、评价指标差异大、观察时间不统一、实验设计质量不一等问题,需要进一步设计大样本、多中心、覆盖面广、随访时间长的研究以提供更可靠的临床证据支持该药推广。

参 考 文 献

- [1] Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 246-252.
- [2] Kariyazono H, Nakamura K, Shinkawa T, et al. Inhibition of platelet aggregation and the release of P-selectin from platelets by cilostazol. *Thromb Res*, 2001, 101(6): 445-453.
- [3] Reilly MP, Mohler ER. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(1): 48-56.
- [4] Grouse JR, Allan MC, Elam MB. Clinical manifestation of atherosclerotic peripheral arterial disease and the role of cilostazol in treatment of intermittent claudication. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(12): 1291-1298.
- [5] Ayajiki K, Ozeki Y, Wang C, et al. Cilostazol's effect on the response to perivascular nerve stimulation in isolated dog cerebral and mesenteric arteries. *Hypertens Res*, 2008, 31(7): 1425-1433.
- [6] Hayashi S, Morishita R, Matsushita H, et al. Cyclic AMP inhibited proliferation of human aortic vascular smooth muscle cells, accompanied by induction of p53 and p21. *Hypertension*, 2000, 35(1 Pt 2): 237-243.
- [7] Yuzawa I, Yamada M, Fujii K. An oral administration of cilostazol before focal ischemia reduces the infarct volume with delayed cerebral blood flow increase in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(5): 281-286.
- [8] Nonaka Y, Tsuruma K, Shimazawa M, et al. Cilostazol protects against hemorrhagic transformation in mice transient focal cerebral ischemia-induced brain damage. *Neurosci Lett*, 2009, 452(2): 156-161.
- [9] Lee JH, Park SY, Shin YW, et al. Neuroprotection by cilostazol, a phosphodiesterase type 3 inhibitor, against apoptotic white matter changes in rat after chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res*, 2006, 1082(1): 182-191.
- [10] Oyama N, Yagita Y, Kawamura M, et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 2011, 42(9): 2571-2577.
- [11] Kim JH, Park SH, Bae SS, et al. Combinatorial effect of probucol and cilostazol in focal ischemic mice with hypercholesterolemia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 451-457.
- [12] Iida H, Iida M, Takenaka M, et al. Comparative effects of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation caused by acute cigarette smoking in rats. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 29(4): 483-488.
- [13] Bilginer B, Onal MB, Narin F, et al. The effects of intravenous cilostazol and nimodipine on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in an experimental rabbit model. *Turk Neurosurg*, 2009, 19(4): 374-379.
- [14] Yamaguchi-Okada M, Nishizawa S, Mizutani A, et al. Multifaceted effects of selective inhibitor of phosphodiesterase III, cilostazol, for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a dog model. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 135-142.
- [15] Watanabe T, Zhang N, Liu M, et al. Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 2006, 37(6): 1539-1545.
- [16] Wajima D, Nakamura M, Horiuchi K, et al. Cilostazol minimizes venous ischemic injury in diabetic and normal rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(10): 2030-2040.
- [17] Omote Y, Deguchi K, Tian F, et al. Clinical and pathological improvement in stroke-prone spontaneous hypertensive rats related to the pleiotropic effect of cilostazol. *Stroke*, 2012, 43(6): 1639-1646.
- [18] Ishiguro M, Mishihiro K, Fujiwara Y, et al. Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15178.
- [19] Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, et al. Cilostazol reduces the risk of hemorrhagic infarction after administration of tissue-type plasminogen activator in a murine stroke model. *Stroke*, 2012, 43(2): 499-506.
- [20] Hase Y, Okamoto Y, Fujita Y, et al. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and hemorrhage in mice with focal cerebral ischemia. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 523-533.
- [21] Hara, Y. Deep venous thrombosis in stroke patients during rehabilitation phase. *Keio J Med*, 2008, 57(4): 196-204.
- [22] Kim JS, Lee KS, Kim YI, et al. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and

- platelet aggregation test. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(6): 600-602.
- [23] Stone WM, Demaerschalk BM, Fowl RJ, et al. Type 3 phosphodiesterase inhibitors may be protective against cerebrovascular events in patients with claudication. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(3): 129-133.
- [24] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 959-968.
- [25] Lee JH, Cha JK, Lee SJ, et al. Addition of cilostazol reduces biological aspirin resistance in aspirin users with ischaemic stroke: a double-blind randomized clinical trial. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 434-442.
- [26] Tamhane U, Meier P, Chetcuti S, et al. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomised controlled trials. *EuroIntervention*, 2009, 5(3): 384-393.
- [27] 韩雅玲,王守力,李毅,等. 西洛他唑对冠状动脉支架置入术后长期临床疗效的影响. *中华内科杂志*, 2005, 44(11): 814-817.
- [28] Rhee SY, Kim YS, Chon S, et al. Long-term effects of cilostazol on the prevention of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(1): e11-e14.
- [29] Rosales RL, Santos MM, Mercado-Asis LB. Cilostazol: a pilot study on safety and clinical efficacy in neuropathies of diabetes mellitus type 2 (ASCEND). *Angiology*, 2011, 62(8): 625-635.
- [30] Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e601S-636S.
- [31] Goto S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl*, 2005, 6(4): 3-11.
- [32] Shinohara Y. Antiplatelet cilostazol is effective in the prevention of pneumonia in ischemic stroke patients in the chronic stage. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(1): 57-60.
- [33] Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 494-499.
- [34] Uchiyama S. Results of the Cilostazol Stroke Prevention Study II (CSPS II): a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(11): 832-834.
- [35] Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S. Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *J Neurol Sci*, 2012, 313(1-2): 22-26.
- [36] Matsumoto S, Shimodozono M, Miyata R, et al. Effect of cilostazol administration on cerebral hemodynamics and rehabilitation outcomes in poststroke patients. *Int J Neurosci*, 2011, 121(5): 271-278.
- [37] Lee YS, Bae HJ, Kang DW, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(1): 65-71.
- [38] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, et al. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1: CD008076.
- [39] Ansara AJ, Shiltz DL, Slavens JB. Use of cilostazol for secondary stroke prevention: an old dog with new tricks? *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3): 394-402.
- [40] Hankey GJ. Cilostazol shows promise as an alternative to aspirin for patients with ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 469-470.
- [41] Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2003, 34(10): 2367-2372.
- [42] Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, et al. A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, 45(2): 188-194.
- [43] Katakami N, Kim YS, Kawamori R, et al. The phosphodiesterase inhibitor cilostazol induces regression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus: principal results of the Diabetic Atherosclerosis Prevention by Cilostazol (DAPC) study: a randomized trial. *Circulation*, 2010, 121(23): 2584-2591.
- [44] 杨燕,李宪章. 西洛他唑对多发性脑梗死患者的认知功能和脑血流的影响. *中国全科医学*, 2010, 13(3): 228-230, 234.
- [45] Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*, 2005, 36(4): 782-786.
- [46] Guo JJ, Xu E, Lin QY, et al. Effect of cilostazol on cerebral arteries in secondary prevention of ischemic stroke. *Neurosci Bull*, 2009, 25(6): 383-390.
- [47] Yamada K, Fujimoto Y. Efficacy of cilostazol for intracranial arterial stenosis evaluated by digital subtraction angiography/magnetic resonance angiography. *Adv Ther*, 2011, 28(10): 866-878.
- [48] Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M, et al. Cilostazol

- reduces restenosis after carotid artery stenting. *J Vasc Surg*, 2010, 51(1): 51-56.
- [49] Matsumoto M. Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl*, 2005, 6(4): 33-40.
- [50] 黄立, 杨期东, 陈璇, 等. 西洛他唑治疗 CADASIL 临床研究. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(3): 263-265.
- [51] Yoshimoto T, Shirasaka T, Fujimoto S, et al. Cilostazol may prevent cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009, 49(6): 235-241.
- [52] Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, et al. Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(1): 89-93.
- [53] Nishimura K, Ishigooka J, Imamura Y, et al. Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase 3 inhibitor, in the treatment of post-stroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19(4): 471-472.
- [54] Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et al. Antiplatelet cilostazol, an inhibitor of type III phosphodiesterase, improves swallowing function in patients with a history of stroke. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(6): 1153-1154.
- [55] Kim JS, Shinohara Y. Cilostazol: a drug particularly effective for Asians? *Int J Stroke*, 2011, 6(3): 209-210.
- [56] Nishiyama K, Seyama H, Okano H, et al. Escalation regimen of cilostazol for acute brain infarction. *Intern Med*, 2011, 50(15): 1559-1563.
- [57] 冯海霞, 杨曼, 蒋怀礼, 等. 西洛他唑与阿司匹林对缺血性脑卒中二级预防的系统评价. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(10): 961-965.

PI3K/Akt-eNOS-NO 信号通路 with 脑缺血后适应的研究进展

唐坤裕 综述 朱榆红 审校

昆明医学大学第二附属医院神经内科, 云南省昆明市 650101

摘要: 缺血后适应对缺血性脑卒中中具有内源性保护作用, 其机制尚未完全阐明。PI3K/Akt 信号通路作为细胞内重要信号转导通路之一, 通过影响下游多种效应分子的活化状态, 达到对缺血性脑卒中的神经保护作用。缺血后适应通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而激活下游内源性 eNOS-NO 系统, 实现多条途径保护缺血脑组织。

关键词: 脑缺血后适应; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 蛋白激酶 B; 磷脂酰肌醇-3 激酶; 神经保护; 信号通路

缺血性脑卒中具有高发病率、高死亡率、高复发率及高致残率的特点, 早期恢复血流是治疗脑缺血的关键, 然而缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, I/R) 将导致再灌注治疗过程中脑组织损伤程度的迅速剧增。因此, 临床脑缺血的治疗需要减少这种缺血再灌注损伤, 以有效地保护损伤组织。作为一种强有力的内源性保护现象, 脑缺血后适应 (ischemia postconditioning, IPostC) 在缺血后永久性再灌注前对缺血组织进行多次短时间的间断性灌注, 为 I/R 损伤的防治提供了新方法^[1,2]。但是目前参与缺血后适应介导脑组织保护的机制尚未完全阐明。

磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI-3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, Akt) 信号通路的激活是缺血后处理的保护机制之一, 内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 是该途径的一个下游靶点, 其产生的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 作为信号分子发挥重要作用^[3]。NO 和 eNOS 激活介导缺血后适应的延迟保护效应, 是缺血后适应的保护机制之一。为阐明脑缺血后适应的这一机制, 本文将对 PI3K/Akt-eNOS-NO 信号通路 with 脑缺血后适应的研究进展进行综述。

1 脑缺血后适应的研究现状

1986 年, Murry 等^[4] 提出缺血预适应 (ischemic

基金项目: 国家自然科学基金 (81060102); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金 (2008CD018)

收稿日期: 2012-10-29; **修回日期:** 2013-01-14

作者简介: 唐坤裕 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的研究。

通讯作者: 朱榆红, 女, 教授, 医学博士, 博士生导师, 主要从事脑血管疾病的研究。E-mail: yuhong_lilin@yahoo.com.cn。